ACADÉMIE DE PARIS
UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES
FACULTÉ DE MÉDECINE NECKER - ENFANTS MALADES

ANNÉE 1973

N° 79

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Jean-Pierre ADHEMAR
Né le 5 Juillet 1945 à Neuilly-sur-Seine

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU METABOLISME DES ANTIBIOTIQUES ANTI-TUBERCULEUX CHEZ DES MALADES INSUFFISANTS RÉNAUX CHRONIQUES TRAITÉS PAR HEMODIALYSE PÉRIODIQUE

Président de Thèse : Monsieur Jean CROSNIER (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS 6e
1973

ACADÉMIE DE PARIS
UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES
FACULTÉ DE MÉDECINE NECKER - ENFANTS MALADES

ANNÉE 1973 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Jean-Pierre ADHEMAR
Né le 5 Juillet 1945 à Neuilly-sur-Seine

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU METABOLISME DES ANTIBIOTIQUES ANTI-TUBERCULEUX CHEZ DES MALADES INSUFFISANTS RÉNAUX CHRONIQUES TRAITÉS PAR HEMODIALYSE PÉRIODIQUE

Président de Thèse : Monsieur Jean CROSNIER (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS 6e
1973

UNIV.
LEIDEN,
BIBL.

Pour bien traiter une maladie, il faut en connaître les principes et la nature.

BOSSUET Sermon sur le péché d'habitude.

à Monsieur le Professeur J. CROSNIER

Médecin de l'Hôpital NECKER.

Qui a bien voulu me faire
l'honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.

En témoignage de ma respectueuse
admiration.

A Monsieur le Professeur N. K. MAN

Qui a bien voulu superviser ce travail

et dont les conseils ont été si précieux

A Monsieur le Docteur THIBIER

Médecin-Directeur du Centre Edouard Rist

A Monsieur le Professeur GROSSET

Institut Pasteur, Paris.

A Mademoiselle le Docteur DELONS

Médecin-Chef d'hémodialyse du Centre Edouard Rist à Paris

A Monsieur le Docteur J.N. VIVIEN

Médecin-adjoint au Centre Edouard Rist

A Madame le Docteur C. NARET

Médecin-adjoint d'hémodialyse du Centre Edouard-Rist

A Monsieur le Docteur A. LEPEUPLE

Médecin-adjoint au Centre Edouard Rist

A Mademoiselle J. BOUDET

Hôpital Necker Paris.

A Mademoiselle PRETET

Centre Edouard-Rist.

Qu'ils me permettent de leur dire comme FLAUBERT, dans le Dictionnaire des idées reçues :

"La reconnaissance n'a pas besoin d'être exprimée."

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU METABOLISME DES ANTIBIOTIQUES ANTI-TUBERCULEUX CHEZ DES MALADES INSUFFISANTS RENAUX CHRONIQUES TRAITES PAR HEMODIALYSE PERIODIQUE

-:-

I - INTRODUCTION

On a tendance à considérer que la tuberculose n'est plus une maladie d'actualité. La mortalité globale, attribuée à cette maladie, qui était de 220 personnes pour 100.000 habitants en 1910, n'est plus que de 10 pour 100.000 en 1971 (1). Cette régression spectaculaire est due à l'apparition d'antibiotiques qui ont bouleversé le pronostic de cette maladie. Avant eux, on ne pouvait envisager qu'une stabilisation des lésions, avec eux et sous la seule condition d'un traitement bien conduit, une guérison est certaine. Mais le nombre de nouveaux cas enregistrés en France, en 1971, est loin d'être négligeable (1).

L'hémodialyse est une technique de pointe ; c'est en effet le seul exemple de suppléance à long terme d'un organisme vivant par une machine. Depuis le succès de W.J. WOLFF en 1943, dans l'utilisation d'un rein artificiel pour le traitement de l'insuffisance rénale aigüe (1), l'épuration extra-rénale par hémodialyse périodique s'est considérablement développée pour devenir une méthode de traitement fiable de l'insuffisance rénale chronique (2). Il y a en France 1567 malades traités par hémodialyse (4).

Le risque de tuberculose, chez les malades insuffisants rénaux chroniques, traités par hémodialyse périodique, peut sembler très faible. Il n'en existe pas moins pour plusieurs raisons. Le terrain est ici favorable : un état général souvent médiocre, des défenses immunitaires faibles, un équilibre nutritionnel souvent déficient, sont autant de facteurs qui classent ces malades dans le groupe des sujets à haut risque.

Dans le cadre du Centre d'Hémodialyse de la Fondation Edouard Rist, nous avons été amenés à instituer une chimiothérapie antituberculeuse, associant l'ISONIAZIDE, LA RIFAMCIPINE, l'ETHAMBUTOL, chez deux malades en insuffisance rénale chronique, soumis à des séances hebdomadaires d'hémodialyse, atteints de tuberculose pulmonaire.

A l'occasion de ce traitement, une étude métabolique de chacun de ces trois antibiotiques a été faite afin de déterminer les modifications de posologies que rendent nécessaires l'insuffisance rénale, d'une part, l'épuration extra-rénale d'autre part.

II - HISTORIQUE

Le problème de l'antibiothérapie chez l'insuffisant rénal a été envisagé selon plusieurs directions :

- Dans une première partie nous ferons un rapide survol des différents travaux portant sur l'utilisation des antibiotiques non antituberculeux, d'abord chez l'insuffisant rénal, puis chez l'insuffisant rénal chronique en hémodialyse. Nous nous sommes attachés non pas à la description de l'utilisation de tel ou tel antibiotique, mais surtout à la manière dont le problème de l'antibiothérapie a été abordé dans de telles circonstances. Nous avons relevé les différents paramètres dont il était nécessaire de tenir compte, pour effectuer une étude qui soit significative.

- Le problème de la dialyse péritonéale ne sera évoqué que dans la mesure où son utilisation a donné lieu à des travaux portant sur le comportement des antibiotiques chez les sujets anuriques.

- L'utilisation de l'hémodialyse au cours d'intoxications par les antibiotiques ne sera prise en considération que dans la mesure où les antibiotiques que nous avons utilisés seront mentionnés.

Toutes les données connues sur les antibiotiques antituberculeux que nous n'avons pas utilisées seront regroupées sous forme de tableaux, ils concernent :

- la Streptomycine
- la Kanamycine
- la Cyclosérine
- le P A S
- l'Ethionamide.

Les principaux travaux consacrés à notre sujet particulier :

Utilisation de :

- l'Isoniazide
- la Rifampicine
- l'Ethambutol,

chez les sujets insuffisants rénaux chroniques soumis à l'hémodialyse, sont consignés dans les tableaux (4) (5) (6).

A. Quelques dates permettent de situer le problème :

1925 Première hémodialyse expérimentale chez l'homme.

1944 Découverte de la Streptomycine

I952 Début de traitement par l'Isionazide.

1955 Premier dialyseur français permettant de traiter les malades en insuffisance rénale aigüe.

1960 Premier congrès international de Néphrologie (Evian, France) B.H. Schribner propose le traitement de l'insuffisance rénale chronique par l'hémodialyse périodique.

1961 Synthèse et expérimentation de l'Ethambutol.

1965 Deuxième congrès de l'European Dialysis and Transplant Association (Newcastle, Grande-Bretagne) l'hémodialyse périodique n'est plus au stade expérimental.

I965 La Rifampicine est isolée par Maggi et Col. à Milan.

I971 En France 1567 malades sont inscrits sur un programme d'hémodialyse en centre spécialisé, 200 le sont à domicile.

B. LES ANTIBIOTIQUES

a. Utilisation des antibiotiques non antituberculeux chez l'insuffisant rénal puis au cours d'une hémodialyse.

En 1959 (7) Kunin est le premier à avoir étudié le comportement des antibiotiques dans le cadre de l'insuffisance rénale. Une étude métabolique est faite pour chacun d'entre eux. Elle repose sur le pourcentage d'élimination rénale, la modification de la demie-vie en fonction de la réduction de la fonction rénale, la valeur du parenchyme hépatique, et les liaisons protéiques. Deux sortes d'antibiotiques sont distingués :

Ceux qui ont une élimination rénale prédominante comme :

la Streptomycine,
la Kanamycine,
les Tétracyclines,

Ceux où le rein n'intervient que peu ou pas du tout.

Une tentative de classification est faite en fonction de ce mécanisme.

A partir de 1960.

Le développement de plus en plus rapide de l'hémodialyse comme traitement de l'insuffisance rénale chronique, et la fréquence croissante des infections au cours des dialyses, font qu'à partir de cette date les études sur les antibiotiques portent essentiellement sur les antibiotiques antistaphylococciques. Mention est faite de leur comportement au cours de la dialyse.

Ainsi en 1964 BULGER (28)
en I965 GOMBOS (24)
en I967 WILLIAMS & COLL. (11)

M. LOSKEY étudièrent la Méthicilline et l'Oxacilline. Ils constatèrent que ces deux antibiotiques étaient dialysables in vitro et que si la demi-vie était augmentée les jours de dialyse, elle restait identique pendant et en dehors des dialyses. Cela serait dû à un mécanisme d'épuration autre que rénal. Ce processus d'épuration étant supérieur à la faible clearance obtenue par l'hémodialyse.

Le pourcentage d'antibiotique lié aux protéines sériques ne permet pas d'expliquer la totalité du phénomène. En effet l' Oxacilline, bien que fortement liée aux protéines, est plus rapidement éliminée que ne l'est la Méthicilline.

En 1965 RICHET et FABRE étudiant la tolérance médicamenteuse, suggèrent l'existence d'une "susceptibilité" particulière aux différentes drogues chez des sujets insuffisants rénaux (25).

Abordant le problème d'une manière originale, ces auteurs ont cherché :

- avec quelle fréquence apparaissaient des troubles vestibulaires graves dans un service hospitalier d'ORL.

- chez les sujets présentant de tels troubles, avec quelle fréquence une insuffisance rénale était constatée.

- chez ces malades ayant une atteinte vestibulaire associée à une insuffisance rénale, la proportion de ceux qui avaient été traités par la Streptomycine.

Ils constatèrent une corrélation étroite entre l'insuffisance rénale, les troubles vestibulaires, et le traitement par la streptomycine.

En fait Kunin dès 1959 rappelait qu'en cas d'insuffisance rénale, la Streptomycine avait tendance à s'accumuler dans le sérum, la demi-vie était très augmentée, ce qui entraînait en cas de non diminution de la dose, des accidents de

surcharge et donc des atteintes vestibulaires.

La fréquence des signes toxiques est donc difficilement attribuable à une susceptibilité particulière aux médicaments. Elle ne l'est que si elle est prise dans un sens très large incluant la possibilité d'un surdosage.

En 1967 KUNIN établit une nouvelle codification des antibiotiques chez les sujets en insuffisance rénale (9)

Le nombre des antibiotiques étudiés augmente considérablement, la dialysance et l'intervalle nécessaire entre l'administration des doses en fonction des jours de dialyse, restent cependant inconnus à cette époque. On trouve mention de l'Isomazide, mais seul son métabolisme est connu. La clearance rénale est précisée : elle est de 41 ml/m.

1968 ALLINTON et DH LAWSON (12) étudiant le comportement de la Colistine chez des sujets en hémodialyse, obtiennent des résultats différents de ceux obtenus par une autre équipe (CURTIS et EASTWOOD). Cette différence est due à l'utilisation d'une méthode de dialyse différente. Il apparaît donc nécessaire au cours d'une étude portant sur le comportement des antibiotiques au cours de l'hémodialyse, de préciser les différents paramètres intervenant dans la dialysance ; débit bain, débit sang, caractéristique de la membrane.

1968, WILLIAMS et coll. (1), utilisent une approche différente du problème. La dialysance des antibiotiques est étudiée dans un premier temps "in vitro", puis les résultats obtenus sont comparés à ceux obtenus "in vivo"

Si le modèle théorique permet de préciser l'importance du passage à travers une membrane de dialyse, il ne permet pas de résoudre l'ensemble des problèmes retrouvés dans la pratique.

Ces auteurs critiquent le modèle théorique avec les arguments suivants :

- le volume de liquide utilisé est très inférieur au volume de distribution plasmatique.
- il n'est pas tenu compte des liaisons protéiques.
- Il n'y a pas comme chez l'homme d'adaptation possible du mode d'élimination.

Cependant si la quantité d'antibiotiques fixée aux protéines est connue, il semble facile d'en tenir compte au moment de la réalisation de ce modèle.

Il est souligné que, la liaison forte ou faible aux protéines sériques ne permet pas dans tous les cas, pour des substances de même poids moléculaire de prédire l'épuration in vivo.

Pour certains antibiotiques comme la Vancomycine très peu liée aux protéines (10%), le taux d'élimination comparé aux résultats trouvés en dehors de la dialyse n'augmente pas au cours de celle-ci. Pour d'autres antibiotiques comme la Céphaloridine, elle aussi très peu liée aux protéines, la demi-vie est très diminuée au cours d'une hémodialyse, et cela contrairement à un corps qui lui est proche la Céphalotine qui elle est fortement liée.

De cette étude, il ressort que, si un modèle théorique permet de préciser le transfert de masse à travers une membrane, il ne permet pas de déduire les posologies devant être prescrites aux sujets en hémodialyse.

1970. W. BENNET (13) W. BENNET établit un tableau d'ajustement des posologies des différents antibiotiques. L'intervalle nécessaire entre chaque prise chez l'insuffisant rénal est précisé. Référence est faite à leur caractère dialysable.

En ce qui concerne les antibiotiques faisant partie de notre étude, seul l'isoniazide est mentionné, son caractère dialysable est mis en évidence, aussi bien au cours de l'hémodialyse que de la dialyse péritonéale. Une augmentation de l'intervalle de temps entre l'administration des doses est conseillée chez l'insuffisant rénal chronique.

1972 TANCREDE et ACAR (23) regroupent les différents antibiotiques en trois classes principales, en fonction de leur élimination rénale prédominante ou non, et de l'écart entre les concentrations sériques thérapeutiques et toxiques.

Ces auteurs insistent sur la nécessité même chez l'insuffisant rénal :

- d'administrer une dose de charge semblable à celle donnée chez le sujet ayant une fonction rénale normale.

- de donner toujours la préférence à l'antibiotique qui n'a pas d'élimination rénale prédominante et à celui dont l'écart est le plus grand entre les taux utiles et les taux toxiques.
- de pratiquer des dosages répétés au cours de l'hémodialyse afin d'adapter le traitement

- de tenir compte
  - de la quantité de sodium et de potassium apportée par les différentes spécialités,
  - comme chez le sujet normal, des associations réalisées entre les antibiotiques, mais aussi de celles dues aux autres drogues,
  - du type de la néphropatie.

Un point intéressant est signalé : si chez l'insuffisant rénal le pic sérique est souvent plus élevé et la décroissance plasmatique plus lente, les taux sériques persistants peuvent être cependant au-dessous des taux thérapeutiques. Une accumulation n'implique donc pas un traitement efficace.

1972 FABRE (18) Dans une table d'adaptation posologique, précise qu'en cas d'insuffisance rénale terminale, le défaut d'élimination urinaire implique la notion d'accumulation. Mais la rétention de ce médicament n'a lieu que si celui-ci n'est ni transformé ni excrété par une autre voie que rénale.

On trouve mention :

1°. de la Rifampicine La demie-vie est comparable chez le sujet normal et chez l'anurique ; l'espaccement conseillé entre les prises est de six heures. Par ailleurs il s'agit d'une substance hémodialysable in vitro.

2°. de l'Isoniazide ; avec son caractère particulier et les deux classes d'inactivateurs. Comme pour Bennet, un intervalle de vingt-quatre heures entre les doses est conseillé chez l'anurique, alors qu'il est de huit heures pour un individu possédant une fonction rénale normale.

3°. De l'Ethambutol Seule la demie vie chez le sujet normal est précisée, son comportement en hémodialyse n'est pas connu.

Nous ferons état de deux publications récentes qui abordent le problème du traitement antibiotique chez l'insuffisant rénal d'une manière originale.

CHAN et BENNER (16) ont réalisé un normogramme permettant d'adapter la posologie de la Gentamycine en cas d'insuffisance rénale.

Ce normogramme a été rendu possible dans le cas particulier de la Gentamycine du fait de la possibilité d'établir une relation linéaire entre le coefficient d'élimination K_2 et la fonction rénale mesurée par la clearance de la Creatinine.

Chez l'insuffisant rénal terminal soumis à la dialyse ce normogramme ne peut cependant plus être utilisé.

ABOULKER & LASSNER (22). ont tenté de trouver une relation simple qui, à partir de l'étude des demie vies plasmatiques et de la clearance de la créatinine, permettrait de déterminer l'intervalle nécessaire entre les doses utilisées. Ces doses étant identiques à celles normalement administrées chez les sujets ayant une fonction rénale normale.

Cette relations existe bien pour des antibiotiques comme la Gentamycine ou la Kanamycine. Mais elle n'est plus valable pour des substances tel que le sulfamethoxazal-triméthazone dont le mécanisme d'élimination n'est pas rénal. On ne peut pas non plus l'utiliser pour des lactamines.

b. Utilisation des antibiotiques au cours de la dialyse péritonéale.

Parallèlement aux études portant sur l'antibiothérapie chez l'insuffisant rénal, au cours et en dehors de l'hémodialyse, de nombreux auteurs se sont intéressés aux traitements antibiotiques au cours des dialyses péritonéales.

Nous n'avons tenu compte de celles-ci, que dans la mesure où le comportement des antibiotiques reste le même entre les dialyses.

Ces études restent cependant distinctes des précédentes dans la mesure où le mode d'administration est ici souvent différent intra péritonéal.

1966 RUEDY (27) fait état de la possibilité d'administrer les antibiotiques par voie intra-péritonéale.

1967 GRENBERG et SANFORD (28) au cours d'études sur le Chloramphénicol, ils mettent en évidence une donnée dont il sera nécessaire de tenir compte quels que soient l'antibiotique et le mode de dialyse. Pour cet antibiotique il est en effet démontré que, si la demie vie ne varie pas les jours de dialyse par rapport aux jours sans dialyse et donc que la dialyse de cette substance est nulle, il n'en est pas de même pour les produits du métabolisme de cette substance, qui ont eux une dialysance élevée.

1968 BUCK (30) fait état d'une relation simple permettant de comparer les taux d'absorbtion des différents antibiotiques à travers le péritoine.
Un taux arbitraire est calculé :

$$R = \frac{A}{BxC}$$

où B représente le gradient à travers le péritoine, c'est-à-dire la différence de concentration entre la concentration moyenne du dialysat à l'entrée et la concentration sérieuq moyenne pendant la dialyse, exprimée en mcg/ml.
ou C représente la surface du patient exprimé en M^2.
ou A représente la quantité moyenne d'antibiotique absorbé en mg/2 litres.

C. Utilisation de l'hémodialyse au cours d'intoxications.

De nombreux travaux ont été réalisés concernant les modalités du traitement des intoxications par ingestion de doses massives d'antibiotiques.

Nous ne tiendrons compte que des cas où l'hémodialyse a été utilisée. Ces études nous apporteront des renseignements importants, en ce qui concerne la dialysance des antibiotiques. Des conclusions ne semblent cependant pas pouvoir en être tirées, en ce qui concerne l'application à un traitement à long terme par une antibiothérapie utilisant des doses courantes. En effet il est probable que la pharmacocinétique

d'un médicament soit différente en cas de prises à doses toxiques.

1959 EDWARDS et WHYTE (32) songent pour la première fois à utiliser l'épuration extra-rénale lors d'intoxications par la Streptomycine, celles-ci étant secondaires à l'administration de doses trop élevées chez des sujets possédant une fonction rénale très réduite. Cette épuration évite l'apparition de manifestations toxiques.
Une étude faite in vitro confirme le passage de la streptomycine à travers une membrane de cellulose.

Depuis son introduction en thérapeutique en 1952 l'Isoniazide a été de plus en plus utilisé au cours d'intoxications volontaires. Parmi tous les travaux consacrés à ce sujet, nous citerons ceux de :

1963 JOERGENSEN et J. WIETH : (33), ils introduisent la notion d'efficacité de l'hémodialyse par rapport à la diurèse forcée et à l'élimination rénale spontanée lors d'intoxications diverses et notamment au cours d'intoxications par l'Isoniazide. Une dialyse effectuée à l'aide d'un dialyseur Kiil de surface = 0,9m2 et donnant une clearance de l'urée de 335 ml/mm aboutit à une diminution de la demie vie plasmatique. Alors que spontanément elle serait de 2,3 heures, au cours de l'hémodialyse elle ne serait plus que de I,6 heures.

Le taux d'efficacité exprimé par le rapport de ces deux demi vies est de 2,1. Par conséquent l'hémodialyse entraîne une élimination deux fois plus rapide que l'élimination rénale ne le ferait dans le même intervalle de temps.

1964 K.L. HAGSTAM et TORELINDHOLM (35). Au cours d'une récapitulation du traitement des intoxications par l'épuration extra-rénale, ils font mention d'un cas d'intoxication par l'isoniazide. Dans ce cas l'épuration extra rénale a permis de diminuer les taux sériques de 56% ; mais ni le type de rein, ni la durée de la dialyse, ni la membrane, ne sont précisées.

I965. WAREBOURG et NIQUET (34). Ils font état de la fréquence avec laquelle une atteinte rénale à type de lipoïdose et de dégénérescence granuleuse est retrouvée lors d'intoxications par des doses massives d'Isoniazide.

1969 SCHREINER (50). Confirme le caractère dialysable de l'Isoniazide. L'utilisation d'un rein à plaques entraîne un abaissement des taux sériques de 38% en douze heures. Le taux d'extraction par la dialyse est de I8,5%. La dialysance est de 41ml/mn.

Enfin nous citerons :

1970 BISMUTH et FREJAVILLE (36) qui soulignent l'intérêt de l'hémodialyse au cours d'intoxications par l'isoniazide. Par ailleurs, il est dit que le métabolisme hépatique reste efficace même si le parenchyme hépatique est réduit de 90%.

STREPTOMYCINE

Sulfate PM I457

Dates	REF	Voie d'élimination	Clearance rénale (ml/mn)	% élimination urinaire	% liaisons protéiques	I/2 VIE sujet normal	I/2 VIE Anurie	Type de rein artificiel	Dialyse	Dialysance ml/mn	% Elimination par la dialyse	Posologies en cas d'insuffisances rénales.
1949	26	Rénale FG	30-70	30-87%	34%	2,72 + 0,47						
I958	7					2,4 H	52 H					Dose de charge : I g puis 0,5 g tous les 2 ou 3 jours Arrêt précoce
1958	32	FG						membrane cellulose	HD	in vitro en 48 H 40 à I00%		
I964	33		60-156						HD			Efficacité de l'H D et dose à 5 g
I968	11					Dialyse in vitro 27 mn	Pdt HD 48,7 h / Entre HD 57 h	Twin Coil	HD			
I968	12							kolf twin Coil	HD			0,5g avant chaque HD pur les germes banaux 0,5 g après la dialyse si traitement de la tuberculose
I969	50								DP		2X l'élimination spontanée 38% en 12 h.	

C Y C L O S E R I N E PM : I02

Dates	Ref	Auteurs	Clearance rénale	% élimination urinaire	I/2 Vie sujet normal	I/2 Vie Oligo Anurie	Dialyse	% élimina. tion par la dialyse	Modifications des doses en cas d'I R chronique
I967	9	CALVIN KUNIN	?	15 à 20%	I0 H	?			Probable
I970	50	SCHREINER					DP (+)	I7% de la dose ingérée	
I972	18	FABRE					HD ?		Heures entre les doses Sujet normal FG = 30 FG 5 12 hr Prohibé Prohibé

P A S PM : 211

1972	18	FABRE			1,5 H	prolongée 4 à 5 H pour une FG = 30			Sujet normal FG = 30 FG 5 12h 12 h 12 h

E T H I O N A M I D E PM : 166

1972	18	FABRE			2 h	?	?		Posologie inchangée quelle que soit la filtration glomérulaire (toutes les 12 heures)

K A N A M Y C I N E PM : 582

1972	I970	I970	I968	I968	I967	I967	I964	I954	Dates	
I8	31	13	12	30	28	32	24	7	Ref	
								Rénale FG = ?	Voie d'élimination	
								52 -90%	% élimination rénale	
								81% à 115% de la clearance de la creat.	Clearance renale	
	20%							faible	liaison protéique	
5 hr.					4 hr			3 hr	sujet normal	I/2 VIE
I00 h								+ de 70 hr	Anurie	
9 hr									HD	
				apr.DP 35,5hr	2 phases I)5h 2)48				DP	
	DP + HD	DP + HD	HD type coiil.	D P			HD kiil		Dialyse	
	HD- 50% à 8 hr.						31 à 72%		% de décroissance des taux sériques	
	- IM - IV - Liq de dialyse	I M	I M	dans le liquide de dialyse C= 20 mcq/ml		IM	IM	IM	Voie d'administration	
	Anurie Ig puis 0,5g/4 jours -DP 0,5g puis 0,25 g/24 h	Interval. entre les doses -sujet normal 8 hr. -IR modérée 24-72 hr -IR sévère 96 hr	Avant chaque HD 0,5g Dose valable pour 72 H	fonction des dosages	Dose de charge 500 mg puis 250 mg par 24 hr	Dose unit. =1,5 mg/kg -si résti-nine norm. 2X24H =15mg 1X24 hr =30mg 1X48 hr	Inter. valles des doses 3 à 4 jours	Si IR Dose de charge = I g puis 0,6 g tous les 2 ou 3 jours	Posologie en cas d'insuffisance rénale.	

DP = dialyse péritonéale FG-filtration glomérulaire
HD = Hémodyalise IR=Insuffisance rénale

R I F A M P I C I N E PM : 822

DATES	Ref	% élimin. urinaire	Voies métaboliques	liaison protéique	Sujet normal	Anurie	Pendant la dialyse	En dehors de la dialyse	Dialysance	Modifications des doses chez l'insuffisant rénal chronique
I970	70				I,8 h à 3,1 h	I,8 h	2 h	2 h		Aucune modification pendant et en dehors de la dialyse par rapport à celle des sujets normaux
1970	69								In vitro de 60% en 12 heures In vivo de 2% des concentations sériques.	
1970	68				Ih40 à 3h.		3 h	Ih40 à 2h30		Dose 600 mg avant la dialyse puis 300 mg au bout de 24 H.
1972	I8				2,9 h	1,8 à 3,1 h				Intervalle entre les doses : Sujet Nrl 6 h F G = 30 6 h F G = 5 6 h

I S O N I A Z I D E

PM : 137,14

Dates	REF	Voie d'élimination	Clearance rénale ml/mn	% Elimination urinaire	% liaisons protéiques	I/2 VIE Sujet normal	I/2 VIE Oligo Anurie	Type de Rein artificiel	Dialyse	Intervalle entre les doses
1963	32					2,3 h	au cours d'I HD I,I h	Skeggs Leonard	HD	
1964	35							Alwall	HD	
1967	9	Rénale hépatique	41	5 - 27%	0	Inactivateur rapide I,I h Inactivateur lent 3,6 h.	?			Sujet normal 8 h Insuffisance rénale - faible 8 h - moyenne 12 h - sévère 12 - 24 h
1970	13					2-4 h.				
I970	36							?	HD	Dialyse efficace si dose ingérée supérieure à 5 g
1971	49								DP	DP seulement si la dose est supérieure à 5 g. et s'il existe une insuffisance rénale
TOTALE		Rénale	41	5 -27%	0	I,I-4h	?		HD + D	Intervalle augmenté

E T H A M B U T O L

276,31

Dates	Auteurs	%Elimination rénale	Voies d'élimination	I/2 Vies Sujet normal	Toxicité	Dialyse	Quantité éliminée par dialyse	Modifications des posologies en cas d'insuffisance rénale
1971	Fabre		Fécale + urine FG	6 h	Amaurose en fonction de la dose	DP	35,3% par D.P.	Intervalle entre les doses Sujet FG 30 FG 5 normal espacées, car élimi- 24H nation en partie rénale
1972	Dume Wasner	46% en 24 h.	Fécale + urine F.G.	4 h.I/6 en dehors de HD 7hI/4 au cours de HD 2hI/6 si D.P 5hI/6	névrite oculaire	HD :RSP Travenol ex OI	Dialysance 34,8 ml/mn	17,9 mg/Kg/ 24 h.pendant l'intervalle de dialyse 23 mg/kg après 8 heures HD I7,8 mg/Kg/24 h.si DP de 30 h.

III - MATERIEL ET METHODES

A. Etude menée sur la clientèle du Centre Edouard RIST

La double vocation de ce centre :

- Service de pneumo-phtisiologie où sont traités de jeunes adultes atteints de tuberculose, dont la plupart sont étudiants et poursuivent leur scolarité au cours de leur séjour au centre.

- Service d'hémodialyse rénale, lui aussi plus spécialement réservé aux malades poursuivant leurs études.

Trois des malades que nous avons étudiés étaient atteints de Tuberculose et soumis à des séances d'hémodialyse, que leur insuffisance rénale terminale rendait nécessaire.

Deux autres malades, dont nous ferons état, bien que ne présentant pas de Tuberculose, font partie de cette étude dans la mesure où pour une infection à germes banaux, il a été utilisé l'un des antibiotiques antituberculeux. Ces deux malades étaient eux aussi soumis à des séances d'hémodialyse.

B. Les antibiotiques utilisés.

Parmi tous les antibiotiques antituberculeux trois ont fait l'objet de notre étude :

- l'Isoniazide.
- la Rifampicine
- l'Ethambutol.

a. Traitement schématique auquel sont soumis des sujets possédant une fonction rénale normale :

- Il est administré de la Rifampicine associée à de l'Isoniazide pendant un an. De l'Ethambutol est prescrit pendant les deux premiers mois afin de pallier une résistance primaire éventuelle de l'Isoniazide. Ceci étant schématique, seul l'antibiogramme impose les antibiotiques nécessaires.

Les doses utilisées :

En ce qui concerne la Rifampicine on administre en pratique deux gélules par jour soit 600 mg en une seule prise, 1/2 heure avant le petit déjeûner.

L'isoniazide est prescrit à une dose par 24 Heures, telle que la concentration sérique en INH actif soit comprise entre I et 2 mcg/ml, trois heures après la prise buccale.

-L'Ethambutol est prescrit à une dose variant entre 20 et 15 mg/kg selon les individus, la gravité de la tuberculose, le moment du traitement.

C A S C L I N I Q U E

Observation N°	Age	Accès aux Vaisseaux	Technique de dialyse	Rythme et durée	Indications de l'antibiothérapie
I. Mme Jean J.	41 ans	Court-circuit artério-veineux	Hémodialyseur à plaques 0,9m^2, Cuprophane type Rhône-Poulenc	3 x I0 h par semaine	Tuberculose pulmonaire
II.Mlle Lyl B.L.	29 ans	Court-circuit artério-veineux	Hémodialyseur à plaques 0,9m^2, Cuprophane type Rhone Poulenc	6 jours sur 7 (6 h), puis tous les 2 jours)	Tuberculose pulmonaire
III.Mr.RE...	33 ans	Fistule	Hémodialyseur en bobines I,0m^2, Cuprophane Travenol UF I00	3x8 h par semaine	Tuberculose pulmonaire
IV. Mr. BOU...	30 ans	Fistule	Hémodyaliseur à bobines I,02 m^2, cuprophane Travenol UF I00	2 x 8 h.par semaine	Infection à staphylocoques
V. Mr.M. ABD...	30 ans	Fistule	Hémodialyseur en bobines I,0 m2 Cuprophane Travenol, UF I00	2 x 8h par semaine	Infection à staphylocoques

C. Technique de dosage.

Dosage de l'Isoniazide actif.

Les dosages ont été effectués au Centre Edouard Rist.
Ce sont les dosages microbiologiques, par diffusion verticale sur milieu de Lowenstein Jensen.

Deux souches test ont été utilisés :

- La souche H 37 Ra qui est une méthode fine, mais ne donnant des résultats qu'au bout de 22 jours.

- La souche Reb qui permet d'obtenir des résultats au bout de 5 jours seulement.

La précision des deux méthodes est donnée dans le tableau n°8.

Dosage de la Rifampicine.

Les dosages sont pratiqués à l'Institut Pasteur soit au Laboratoire Central de la Pitié Salpétrière par le Professeur GROSSET. Il s'agit d'une méthode de type microbiologique par diffusion horizontale en gélose de Heatley avec les modifications importantes apportées par CHABBERT et BOULINGRE. Ce dosage, consiste à mesurer comparativement à un système étalon, l'inhibition produite par des disques imprégnés de sérum à tester sur le développement d'une culture bactérienne en couche mince de gélose.

Dosage de l'Ethambutol.

Il utilise une méthode de type microbiologique, par diffusion horizontale en gélose.
Le germe test est une mycobactérie résistante aux autres drogues antituberculeuses.

TABLEAU N° 8

ISONIAZIDE

Précision de la méthode de dosage
d'après VIVIEN, J.N. (37)

CONCENTRATIONS D'ISONIAZIDE	Souche Reb	SOUCHE H 37 Ra
0,25 mcg/ml	0,78 ± 0,16 (± 21%)	1,75 ± 0,53 (± 30%)
0,5 mcg/ml	1,35 ± 0,14 (± 10%)	2,93 ± 0,42 (± 14%)
I mcg/ml	1,93 ± 0,16 (8%)	4,10 ± 0,46 (± 11%)
2 mcg/ml	2,45 ± 0,21 (± 9%)	5,2 ± 0,39 (± 8%)

D. Techniques d'étude métabolique

Bases théoriques :

La concentration sérique d'une drogue varie en raison du temps.

Trois phases sont à distinguer :

a. Une phase initiale croissante, qui est la phase de diffusion.
b. Un point d'équilibre entre diffusion et élimination représentant le pic sérique.
c. Une phase terminale, décroissante où l'élimination l'emporte sur la diffusion.
Cette partie de la courbe est de forme parabolique ou coordonnée arithmétique, elle devient une ligne droite ou coordonnée semi logarithmique. Elle est caractérisée par un coefficient de régression dont l'expression la plus simple est la demi-vie et qui est, on le sait, la durée pendant laquelle la concentration passe d'une valeur à une valeur moitié moindre.

Pour chaque antibiotique.

Nous étudierons pour chaque série de dosage.

- La concentration maximale :
qui permet d'apprécier la rapidité de l'absorption gastro-intestinale, et l'importance de la diffusion dans l'organisme.

- La concentration à un horaire déterminé.

- la demi-vie sérique.

Tous ces paramètres étant comparés les jours de dialyse par rapport aux jours sans dialyse.

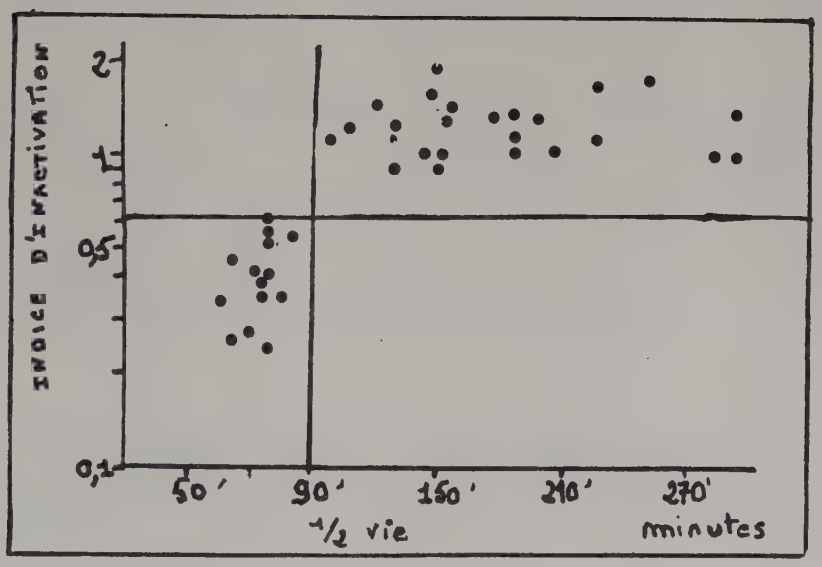
Le cas particulier de l'Isoniazide

Chez les non Insuffisants Rénaux, il existe une proportionnalité directe entre la dose administrée et les concentrations sériques fournies par ces doses.

Figure 1

INH

Coefficient d'inactivation



En prenant comme base d'étude la concentration à la première et à la troisième heure. La représentation graphique de cette relation (figure 2) montre, que si chaque malade possède une droite qui le caractérise, toutes les droites coupant l'axe des ordonnées en un point situé à (-0,6).

Il est donc possible pour un malade donné, grâce à un seul prélèvement sanguin, de déterminer, non seulement la concentration à la 1ère et à la 3ème heure, mais encore la droite représentative passant par C_3 et par (-0,6). Cette droite détermine un angle propre au malade, indépendant de la dose. Cet angle est facilement mesurable par sa pente :

$$\text{pente} = \frac{C_3 + 0,6}{D}$$

ou D = dose ingérée en mg/kg d'INH

C_3 = concentration sérique en INH actif mesurée 3 heures après la prise et exprimée en mcg/ml.

Ce rapport d'un taux résiduel à une dose initiale caractérise la puissance d'épuration du malade vis-à-vis de l'INH. On le dénomme indice d'inactivation de l'Isoniazide ou I_3, il correspond au degré d'inactivation atteint 3 heures après l'ingestion du médicament.

A l'aide de cet indice, il est facile de déterminer la dose qui fournira la concentration voulue. Si la concentration sérique à la 3ème heure permet le calcul de cet indice, elle présente un intérêt plus immédiat.

C'est en effet une concentration comprise entre 1 et 2 mcg/ml qui est prise comme critère pratique d'activité.

C'est également à la 3ème heure, et à ce moment-là seulement, que les surfaces déterminées par la représentation graphique des concentrations en fonction du temps sont égales, qu'il s'agisse d'un inactivateur lent ou rapide. Cette surface représenterait le critère d'activité le plus rigoureux.

La valeur de cet indice permet comme la demi-vie, de déterminer le type métabolique. Sont considérés comme inactivateurs rapides les malades dont l'I_3 est inférieur à 0,65, de même un I_3 supérieur à 0,65 correspond à des inactivateurs lents (figure I)

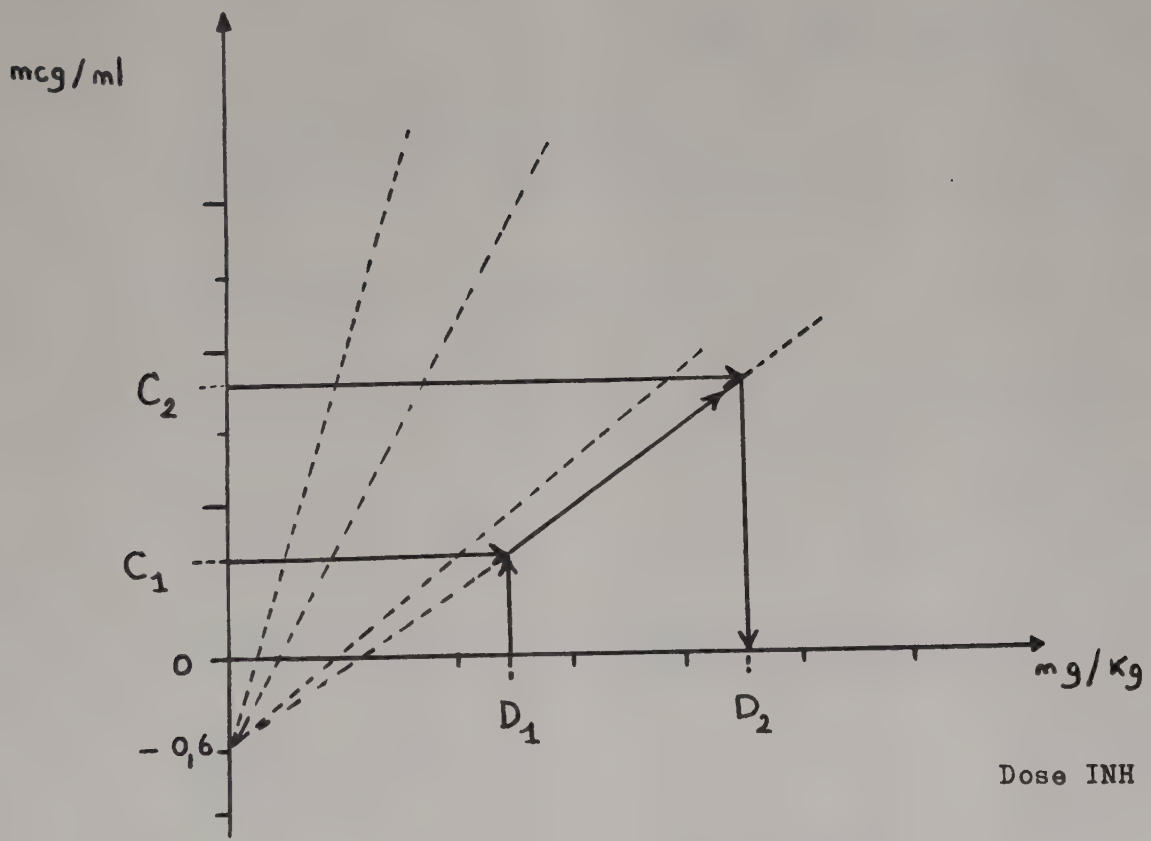
Figure 2

I N H

Relation dose/concentration

INH actif sérique

3 heures après la prise



Dose INH buccal

d'après VIVIEN (45)

E. Les différents paramètres de l'Hémodialyse.

a. Caractéristiques de l'Hémodialyseur à plaques à usage unique RP.ID.

Membrane Cuprophane P T 150
Epaisseur - 12 microns
Surface membranaire = 0,908m^2
Surface efficace = 0,845 m^2
Epaisseur moyenne du film sang = 260 μ
Volume de sang interne = 210 ml pour 2000 mm de Hg de pression transmembranaire.
Perte de charge "sang" 20 mm de Hg pour 180 ml/minute
Perte de charge "bain" 15 mn de Hg pour 500 ml/minute

Clearances

Débit sang = 200 ml/mn
Débit bain = 500 ml/mn

- Urée (PM = 60) 94 ml/minute
- Créatinine (PM = 113) 72 ml/minute
- Acide urique (PM = 168) 62 ml/minute
- Vitamine B 12 (PM = 1355(clerance mesurée sur modèle théorique)

Ultrafiltration I,4 ml/H/mnhg
Volume de sang résiduel sans rinçage 10 ml.

b. Caractéristiques des reins artificiels type Coil UF I00 Travenol.

Membrane Cuprophane

Epaisseur = 18 μ
Surface membranaire = 1,0 m^2

Clearances in vitro pour un débit bain de 600 ml/mn et un débit sang de 200 ml/mn

- Urée : 170 ml/mn
- Créatinine : 140 ml/mn
- Acide urique : 120 ml/mn

Ultrafiltration moyenne pour un débit sang de 250 ml/mn = 590 ml/heure

F. Technique des prélèvements

L'antibiotique étudié a été administré au départ de la dialyse, soit en association, soit seul en fonction de la sensibilité du germe utilisé pour le dosage.

Les prélèvements sanguins sont faits, d'une manière habituelle au niveau de la ligne artérielle du rein artificiel. Dans certains cas où la mesure de la clearance a été faite, des prélèvements ont été effectués au niveau de la ligne veineuse.

IV - LES OBSERVATIONS

Madame J...
née le 13 Mars 1930

Malade hospitalisée au Centre Edouard RIST le 29 Juin 1971 pour diagnostic et traitement d'une image pulmonaire bilatérale, concernant essentiellement la base droite et le lobe supérieur gauche, dont l'activité tuberculeuse est discutée, cette affection survenant chez une malade hémodialysée depuis le mois de juillet 1969.

Cette malade a une très longue histoire pathologique qui semble avoir commencé par la découverte d'un syndrome néphrotique, clinique et biologique en juillet 1959. Une corticothérapie avait été tentée et abandonnée parce que mal tolérée jusqu'à ce qu'une biopsie rénale soit faite et objective une glomérulite membrane-proliférative. On avait noté dès ce moment une splénomégalie et une image calcifiée sous-claviculaire gauche. A cette époque une maladie générale avait été évoquée mais la preuve n'en avait pas été faite.

En Mai 1960.

Mme J... est à nouveau hospitalisée, elle est enceinte de son sixième enfant. Elle présente encore à ce moment là un syndrome néphrotique sans insuffisance rénale.

En 1962

8ème grossesse qui se termine par un avortement au 7ème mois ; une ligature des trompes est réalisée.

Février 1966

Troisième hospitalisation pour un bilan. On note l'apparition d'une hypertension artérielle importante, avec des maxima entre 16 et 22. On décrit des adénopathies multiples pour lesquelles le diagnostic n'est pas fait. On note également à cette époque des opacités multiples disséminées surtout dans le champ droit avec des calcifications sous-claviculaires gauches.

Une biopsie est faite n'aboutissant pas au diagnostic. On se repose la question d'une maladie générale là encore on ne peut pas trouver en particulier de lupus érythémateux disséminé.

Novembre 1967

Un épithélioma thyroïdien est découvert, qui est opéré puis traité au Chloraminophène.

En Juin 1969, Mme J... est à nouveau hospitalisée en pleine décompensation de sa néphropathie ; la tension artérielle est à 21- 13, il existe une péricardite, un début de polynévrite clinique avec une vitesse de conduction nerveuse qui est encore à 44 mètres/sec. Des signes neurologiques apparaissent sous forme de crises convulsives et la malade est hospitalisée à l'Hôpital Necker où son premier rein artificiel est commencé le 3 juillet 1969.

Depuis sa mise en hémodialyse, Mme J... malgré les épurations extra-rénales, présente une hypertension artérielle persistante, la bi-néphrectomie est alors décidée.

Elle guérira de sa péricardite semble-t-il sans séquelles. On retrouve à plusieurs reprises l'antigène Australia à des taux importants (1/256ème)

Cette malade qui habite la province, s'occupe de sa famille. Elle est dialysée deux fois par semaine à Paris.

En Juin 1971.

Une altération progressive de l'état général, l'apparition d'un fébricule amène à faire un cliché pulmonaire, celui-ci découvre des images qui vont motiver son hospitalisation au Centre Edouard RIST.

A son entrée au C.E.R.

L'état général est médiocre, la température décalée mais il n'existe aucun signe pulmonaire clinique, ni toux ni expectoration ni dyspnée.

La radiographie pulmonaire standard complétée par une série de coupes tomographiques confirme la présence de lésions pulmonaires importantes, intéressant :

- le sommet gauche où de grosses calcifications, témoins de la primo infection anciennes sont associéss à une image cerclée, d'aspect cavitaire visible sur la coupe à 9 cm.

- la base droite où des opacités pulmonaires assez denses, floues, non homogènes à contours suspects avec une caverne visible sur les coupes tomographiques postérieures, sont associées à une réaction pleurale nette.

Devant de telles images radiologiques, la notion d'épithélioma thyroïdien dans les antécédents récents, la vitesse de sédimentation très accélérée, le caractère non homogène des lésions de la base, ont fait évoquer le diagnostic de néoplasie.

Mais la primo-infection non traitée, l'état subfébril persistant, l'existence à la ponction pleurale d'un liquide de type lymphocytaire étaient en faveur d'une tuberculose.

Une série de tubages gastriques est alors entreprise. La recherche de BK se révéla positive dès l'examen direct après homogénéisation, affirmant le diagnostic.

Un antibiogramme a montré une sensibilité complète à tous les antibiotiques testés et parmi ceux-ci : l'INH et la Rifampicine.

5 juillet 1971

La chimiothérapie spécifique est mise en route comprenant : de l'INH à la dose de 200 mg en une seule prise le matin à jeun associée à de la Rifampicine, qui dans un premier temps sera administrée à la dose de 600 mg par jour en une prise le matin à jeun. Mais comme cette malade était porteuse de l'antigène Australia et bien que les transaminases SGOT et SGPT soient normales, il est décidé de n'administrer que 300 mg par jour.

Une série de dosages a permis d'ajuster les posologies.

8 septembre 1971

Après deux mois de chimiothérapie double, sont apparus des symptômes cliniques, à type de fausses reconnaissances et désorientation temporo spatiale très évocateurs d'un surdosage en isoniazide. Un arrêt de quelques jours de toute antibiothérapie entraîna une disparition complète de ces signes.

Le résultat des dosages confirma a posteriori ce surdosage. Les concentrations sériques atteintes avec la dose de 200 mg les jours sans dialyse se situent très au-dessus des concentrations sériques thérapeutiques.

Un nouvel ajustement du traitement est alors décidé : 100 mg d'INH sont donnés les jours sans dialyse, 200 mg le sont les jours de dialyse, la Rifampicine est pourvuivie à raison de 300 mg par jour.

9 octobre 1971

Une élévation progressive mais importante des transaminases sériques a fait arrêter à nouveau le traitement double. Il ne sera repris qu'au bout de dix jours lorsque les transaminases, bien que toujours élevées, amorcent une lente décroissance. Nous reviendrons plus loin lors de l'étude sur la tolérance globale du traitement, sur l'évolution de ces tests hépatiques.

La modification du traitement n'a pas consisté en une réduction des doses mais en une simple suppression de toute prise d'antibiotiques les jours sans dialyse.

le 1er janvier 1972

La décroissance régulière des transaminases a permis la reprise d'un traitement journalier identique à celui qui était pratiqué au mois de septembre, à savoir :

- les jours de dialyse : 200 mg d'INH
  et 300 mg de Rifampicine
- les jours sans dialyse : 100 mg d'INH
  et 300 mg de Rifampicine

Cette chimiothérapie s'est montrée parfaitement efficace.

Cliniquement :

Après dix jours de traitement l'apyrexie était obtenue. Si la persistance d'un état subfébrile pouvait être notée certains soirs, elle ne l'était que les jours de dialyse et on sait qu'il est classique d'observer un tel décalage en fin de dialyse.

L'augmentation de la fréquence des dialyses et l'élargissement du régime qui lui a été associé ont entraîné une amélioration rapide de l'état général.

Bactériologiquement :

Après un mois de traitement, les recherches de BK à l'examen direct se révélèrent négatives.

Après deux mois de traitement, toutes les cultures sont devenues négatives.

Radiologiquement :

Au bout d'un mois, l'épanchement pleural a rapidement regressé pour ne plus laisser persister qu'un comblement discret du sinus droit.

Les opacités de la base droite avaient diminué de moitié.

Au niveau du sommet gauche, il persistait au sein des calcifications une image cavitaire de petit volume.

A l'arrêt du traitement :

Les lésions de la base droite ont pris un aspect cicatriciel.

Les calcifications du sommet gauche persistaient inchangées.

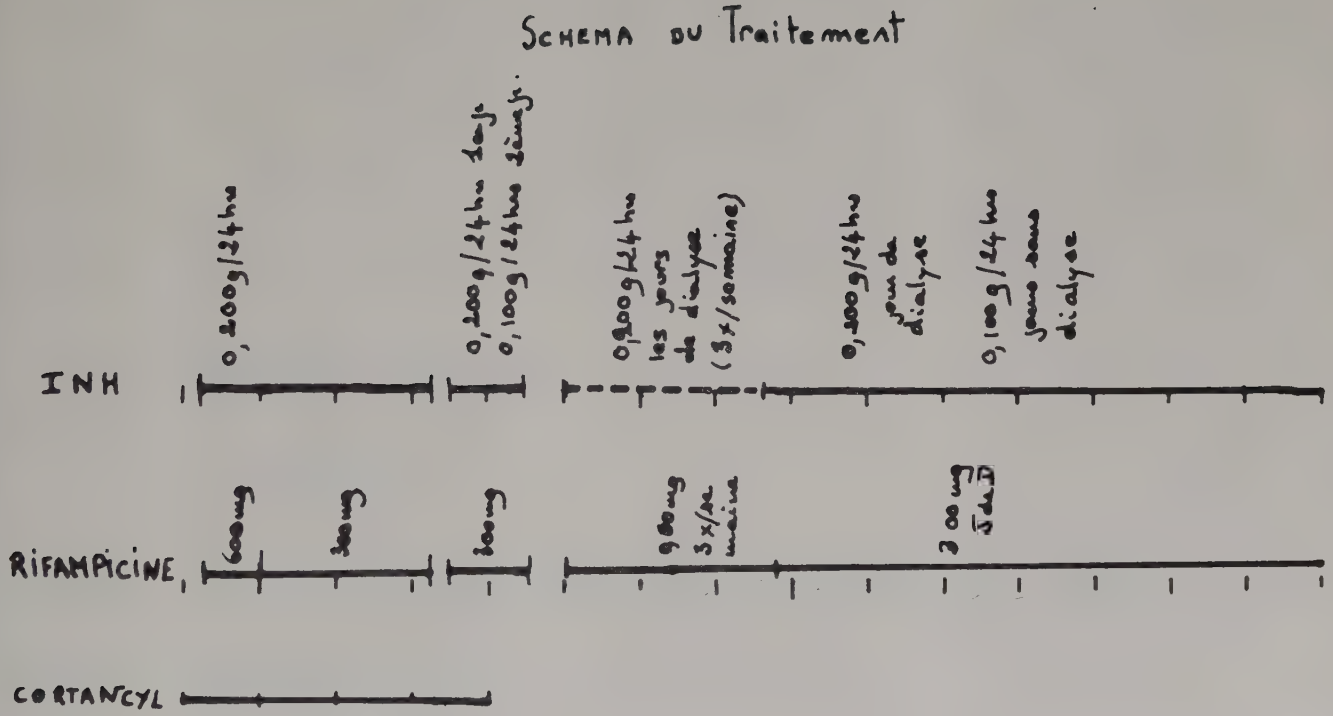
Devant cette évolution favorable, l'arrêt de toute chimiothérapie a été décidé au 18ème mois du traitement.

La malade est depuis régulièrement suivie tant du point de vue radiologique que bactériologique.

Actuellement les séquelles radiologiques sont stables et toutes les recherches de germes sont restées négatives.

Mme J...

Cas nº 1


SCHEMA DU Traitement
INH
0,200g/24hre
0,200g/24hre deux jours
0,100g/24hre trois jours
0,800g/24hre les jours de dialyse (3x/semaine)
0,200g/24hre jours de dialyse
0,100g/24hre jours sans dialyse
RIFAMPICINE
600mg
300mg
200mg
900mg 3x/semaine
300mg/J
CORTANCYL

Mademoiselle Lylia B...
Cas N° 2

Il s'agit d'une jeune femme de nationalité algérienne, étudiante en médecine, qui est admise au Centre Edouard RIST le 9 août 1971.

Antécédents

Personnels : aucun antécédent médical ou chirurgical particulier jusqu'en 1970.

Familiaux : seul est à noter l'existence d'une soeur ayant fait une primo infection tuberculeuse en 1968, découverte lors d'un examen radiologique systématique, sans manifestation clinique et n'ayant pas nécessité de traitement.

Par ailleurs : B.C.G. en 1963

- tests tuberculiniques positifs à partir de cette date
- les radios pulmonaires annuelles au cours d'examens systématiques n'ont montré aucune image pathologique.

Histoire de la maladie.

Juin 1970 :

Le début des troubles est marqué par une atteinte de l'état général avec asthénie, céphalées, somnolences.

Avril 1971 :

Les symptômes cliniques devenant plus importants, on découvre lors d'un examen du fond d'oeil, pratiqué à la suite d'une chute de l'acuité visuelle, des altérations en rapport avec une hypertension artérielle sévère.

D'autres investigations sont alors pratiquées, mettant en évidence une insuffisance rénale :
l'urée sanguine était de 1g/l
l'urée urinaire de 8g/l

L'hospitalisation est alors décidée dans un service spécialisé d'Alger.

La décompensation de l'insuffisance rénale sera extrêmement rapide avec persistance d'une hypertension artérielle majeure, en dépit d'un traitement par dialyse péritonéale et hypotenseurs.

Juillet 1971

Melle B. est transférée à l'hôpital Necker dans le service du Professeur HAMBURGER.
L'insuffisance rénale est alors majeure.
L'enquête étiologique n'a pu découvrir de causes précises.
La biopsie rénale montrant des lésions diffuses intéressant aussi bien les glomérules que les tubules, et les vaisseaux, le diagnostic de néphropathie est très avancé d'origine probablement vasculaire est porté.

4 Août 1971.

Mise en place d'un Shunt.
Première séance d'hémodialyse.

9 Août 1971

Hospitalisation au Centre Edouard RIST
La tension artérielle est alors normalisée.
Le rythme des hémodialyses est de trois séances de 10 heures par semaine sur dialyseur à plaques.
Les séances sont bien supportées et sont efficaces.

Janvier 1972

Présence de l'antigène Australia

Février 1972

Infection de l'orifice cutané du By-Pass, traité par de la Vancomycine et de la Pyostacine, accident rapidement résolutif.

Mars 1972

Création d'une fistule de sécurité.

Avril 1972

Poussées fébriles, ne pouvant être expliquées par une cause d'infection locale cutanée.

Une radiographie pulmonaire gauche montre la présence d'une adénopathie hilaire gauche. Cette anomalie est en fait retrouvée sur les clichés du mois de Septembre 1971, mais l'accentuation des ombres hilaires gauches avait été attribuée à cette date à un artéfact de position, la radio ayant été faite au lit de la malade.

Mai 1972

Des tomographies, de face et de profil, confirment l'existence d'une volumineuse adénopathie englobant la bronche souche gauche, avec la présence dans le territoire de Fowler d'un groupe de nodules flous au voisinage d'une ancienne zone de cicatrisation.

Cliniquement le fébricule persiste, une toux discrète apparaît, mais elle ne s'accompagne pas d'expectorations.

- l'intradermoréaction à IO unités était positive.
- les trois tubages sont négatifs : le Bacille de Koch n'est retrouvé ni à l'examen direct, ni à la culture.
- la bronchoscopie ne décèle aucune anomalie.
- l'examen anatomo pathologique de la biopsie bronchique ne montre aucune lésion en faveur d'une Tuberculose.

Cependant, un traitement antituberculeux à visée diagnostic est entrepris.

15 Mai 1972

Début de la chimiothérapie spécifique par administration des antibiotiques les jours de dialyse. Il comprenait :

- de l'Isoniazide, 200 mg en une seule prise par voie orale,
- de la Rifampicine, 300 mg le matin à jeun.
- de l'Ethambutol, 600 mg en une seule prise.

Par ailleurs, il est décidé de multiplier les séances d'hémodialyse. Dans un premier temps le nombre des séances est de six par semaine, d'une durée de six heures, sur rein à plaques R.P. Le régime est libre.

L'augmentation du nombre de séances et l'élargissement du régime ayant pour but d'améliorer l'état général et de permettre une meilleure adaptation au traitement.

Cliniquement :
L'apyrexie est obtenu au bout de quarante-huit heures, tous les symptômes pulmonaires initialement discrets disparaîtront rapidement .
Une surveillance biologique est instituée, comprenant :
- des dosages répétés des transminases sériques,
- des dosages des taux sériques d'antibiotiques.
  Ils ont permis l'ajustement du traitement.
  Un taux sérique d'izoniazide actif nul à la troisième heure, a rendu nécessaire l'augmentation de la dose administrée de 200 mg à 450 mg.

Une augmentation régulière, mais importante des transminases sériques fait abandonner la Rifampicine au bout de vingt jours.
L'Ethambutol a été poursuivi à la dose initiale de 600 mg.par jour.

Juin 1972

Le traitement antibiotique reste inchangé. Les jours sans dialyse, c'est-à-dire que seulement une fois par semaine, aucun antibiotique n'est administré. L'état général est satisfaisant.

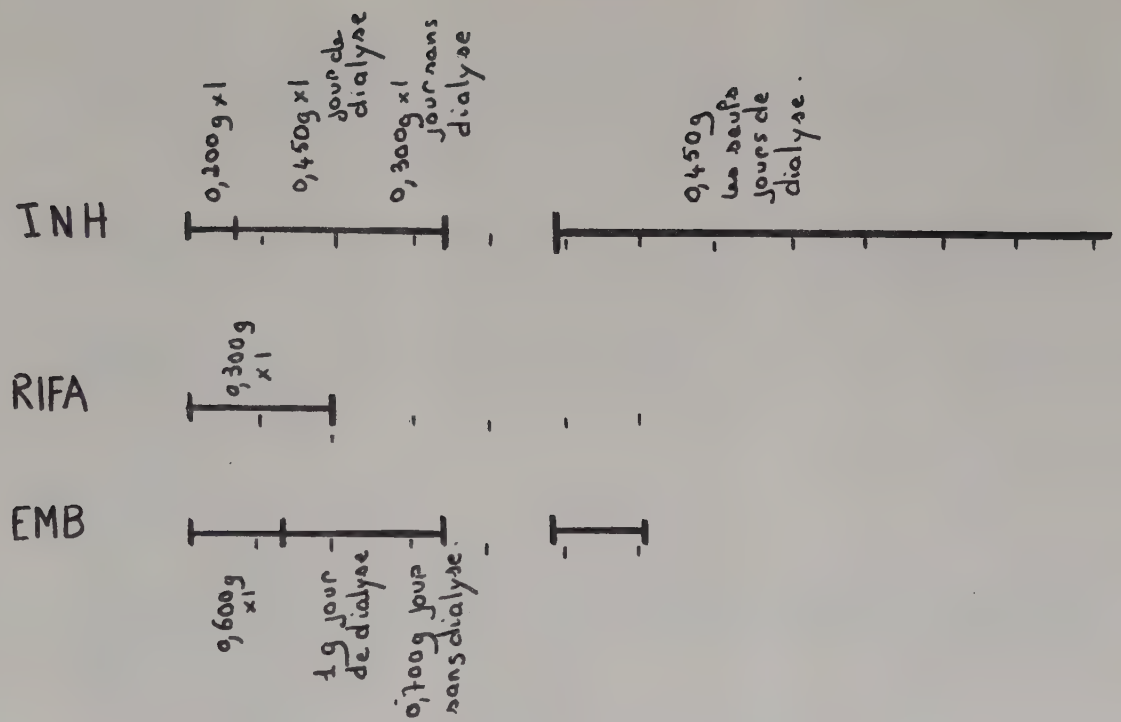
Juillet 1972

Il est décidé d'espacer les séances d'hémodialyse, leur

Melle Lylia BOU...

Cas II

Schéma du Traitement



nombre est porté à quatre par semaine.
D'autre part, en fonction du résultat des nouveaux dosages, il est décidé de modifier le traitement qui comprenait alors :

les jours de dialyse : 450 mg d'Isoniazide
et 20 mg /kg jour d'Ethambutol

Les jours sans dialyse : 300 mg d'Isoniazide
et 15 mg/kg par jour d'Ethambutol

Août 1972

L'augmentation importante des transaminases fait arrêter toute antibiothérapie. Celle-ci ne sera reprise qu'au bout de quinze jours et d'une manière progressive, en commençant par l'Isoniazide. L'Ethambutol lui sera de nouveau associé aux mêmes doses et au même rythme que précédemment.

Octobre 1972

Les séances d'hémodialyse sont reprises à leur rythme initial de trois par semaine. Le traitement ne comprend plus que 450 mg d'Isoniazide les seuls jours de dialyse.

Du point de vue radiologique, une nouvelle série de tomographies confirme la régression rapide de l'image hilaire gauche.

Du point de vue bactériologique, toutes les recherches de B.K. ont été négatives.

Janvier 1973

La surveillance radiologique confirme la regression très importante de l'image hilaire. Toutes les recherches bactériologiques restent négatives.

°°°

Nous ferons état de dosages sériques de Rifampicine obtenus chez deux malades qui ont été traités par la RIFA pour une infection localisée non tuberculeuse.

La RIFAMPICINE a été utilisée dans deux cas étant donné sa puissance activité antistaphylococcique.

I. Mr J CL.RE.. âgé de trente ans
Cas N° 4

1965

Découverte d'une protéinurie lors d'un examen systématique
Mise en évidence d'un syndrome Néphrotique.

De 1965 à 1967

Installation progressive d'une insuffisance rénale.

1967

La biopsie rénale montre qu'il s'agit d'une néphropatie glomérulaire avec prolifération endo et exocapillaire.

1969

Début des hémodialyses.
De nombreuses complications vont survenir :
- péricardite
- polynévrite
- problèmes locaux : thromboses répétées du shunt puis des fistules artério - veineuses.

septembre 1971

Greffe rénale qui sera un échec par suite de la formation d'un anévrysme de l'artère rénale.

Fin 1971

De nouveaux problèmes d'abord des vaisseaux se posent:
-Thrombose du nouveau by-pass.
-Création d'une fistule

Juillet 1972
Présence de l'antigène Australia.

fin Août 1972.

Septicémie à staphylocoques à point de départ local (fistule cliniquement infectée).

Un traitement par RIFA 600 mg toutes les deux heures est décidé en association le premier jour seulement, avec 60 mg de Gentalline en fin de dialyse.

Le rythme des dialyses est alors de trois séances hebdomadaires. Dès le lendemain l'apyrexie est obtenue. Devant ce résultat, la Rifampicine seule est maintenue aux mêmes doses et sera bien tolérée.

On notera cependant le premier jour de ce traitement une selle diarrhéique et des nausées. Ces phénomènes disparaîtront les jours suivants.

Le résultat clinique obtenu a été spectaculaire. Outre l'apyrexie complète dès le premier jour de traitement, les signes locaux ont rapidement régressé. L'apparition, à distance du traitement d'une nécrose au niveau de la fistule ne peut mettre en doute l'efficacité thérapeutique de la Rifampicine sur cette infection staphylococcique.

o°o

II. Mr.M. ABD.
CAS N° 5

1967

Découverte d'une protéinurie à l'occasion d'une poussée d'acnée surinfectée. Dès cette époque, il existait une insufisance rénale importante.
Une biopsie a montré des lésions en faveur d'une néphropatie glomérulaire.

de 1968 à 1971

Les fonctions rénales se dégradèrent progressivement pour aboutir à une insuffisance rénale terminale.

Juillet 1971

Pose de deux dialyses péritonéales.

Août 1971.

Binephrectomie
Des séances d'hémodialyse sont alors de trois séances de dix heures par semaine .

19 août 1971

Entré au Centre Hospitalier de RIST pour y subir les séances hebdomadaires d'hémodialyse, la voie d'abord vasculaire est une fistule.

Septembre 1972

Apparition d'un état fébrile oscillant s'accompagnant de frissons, témoin d'un état scepticémique dont le point de départ local est une infection au niveau de la fistule artério veineuse.

Une antibiothérapie est mise en route après une série d'hémoculture.

Elle comprend dans un premier temps de la Céphalotine associée à la gentamycine pendant quarante-huit heures, au bout desquelles la Rifampicine est substituée à la dose de 600 mg toutes les douze heures.

La survenue de troubles digestifs importants, nausées, puis vomissements, diarrhées, ont entraîné un arrêt du traitement par la Rifampicine dès le deuxième jour.

Les antibiotiques précédemment prescrits sont alors repris.

V. ETUDES METABOLIQUES

I S O N I A Z I D E

ISONIAZIDE

A. GENERALITES

Substance de faible poids moléculaire : PM = 137 peu ou pas liée aux protéines sériques (38). L'isoniazide semble être une drogue devant franchir facilement la membrane de dialyse.

a. Mode d'action :

Pour YOUATT (37). L'isoniazide se combine avec un enzyme particulier du Bacille de Koch, il en résulte une accumulation intra-cellulaire d'un pigment inhabituel. Ce pigment ou l'un de ses métabolites interfère d'abord avec le métabolisme des glucides, puis avec celui des lipides, et enfin avec celui des acides nucléïques, perturbant la synthèse protéique et entraînant la mort du germe.

b. activité :

Son spectre est livré aux Mycobactéries.

c. INH et Tuberculose :

- La concentration minimale inhibitrice, in vitro de l'isoniazide actif contre le Mycobactérium Tuberculosis est de 0,02 mcg/ml (41)

- Le coefficient de dépassement moyen, défini comme le rapport entre la moyenne des taux sériques et la moyenne des concentrations inhibitrices minimales in vitro de la drogues pour des souches sauvages (42), est inférieur à celui de la Rifampicine mais supérieur à celui de l'Ethambutol.

B. METABOLISME

Chez des sujets possédant une fonction rénale normale

a. l'absorption :
gastro-intestinale, elle est peu influencée par la prise simultanée d'aliments.

b. La diffusion :

Elle est rapide. On admet que la diffusion est complète, en moyenne 1h,30 après la prise buccale (60 - 96 mn.) (42). Pour JENNE (23) le volume de distribution apparent, déterminait après injection intraveineuse de l'isoniazide est de 61 ± 11% du poids du corps, et indépendant de la catégorie d'inactivateurs que nous définirons plus loin.

c. La transformation et l'élimination :

le métabolisme de l'inoniazide aboutit essentiellement, chez l'homme, à la formation d'acétyl-INH (43). Cette acétylation se faisant principalement au niveau du parenchyme hépatique.

Les autres métabolites (glycinoconjugés, dérivés oxydés sont quantativement moins importants).

Les travaux de BERNSTEIN, LOTT, STEINBERG, YALE (45), ont permis de montrer que seul l'isoniazide libre était actif sur le Mycobactérium tuberculosis. On sait par ailleurs que la capacité individuelle d'acétylation est génétiquement déterminée, et permet de classer les individus en deux groupes : les inactivateurs lents et les inactivateurs rapides.

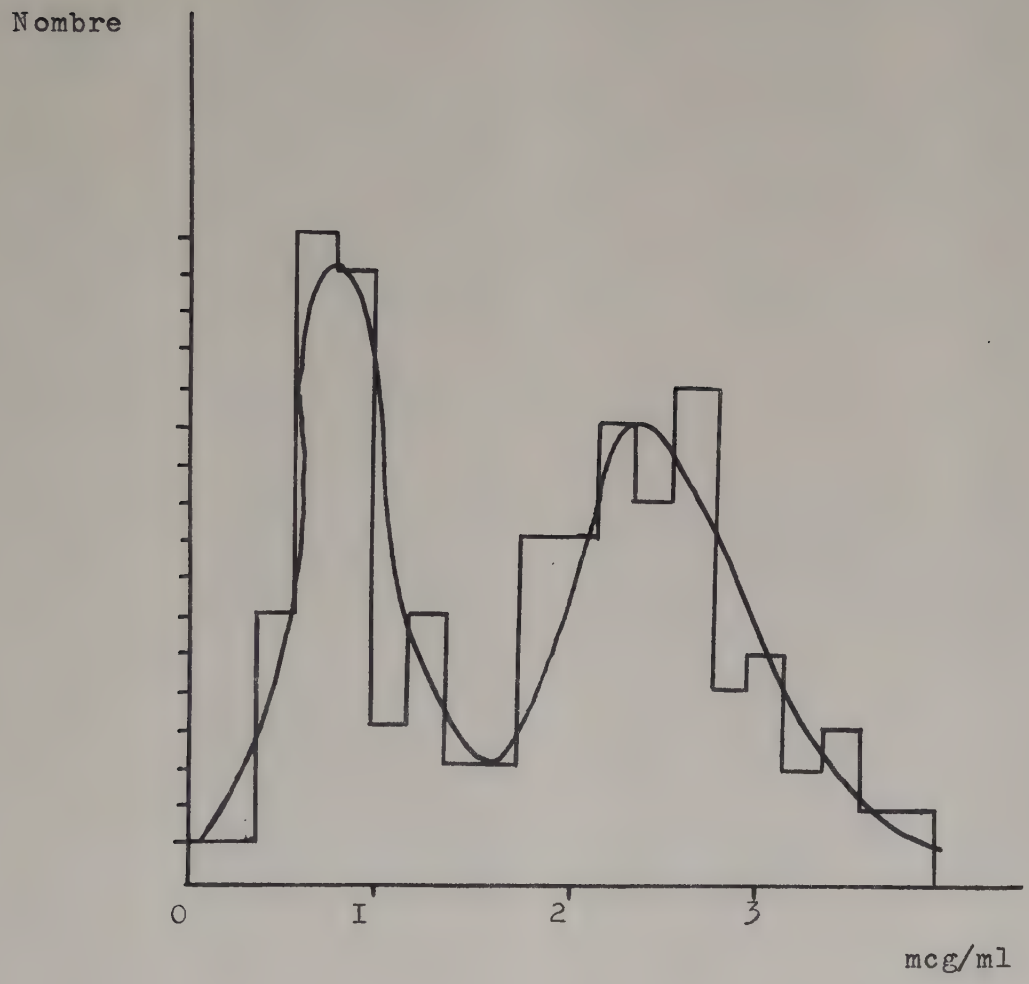
d. L'élimination.

Elle est presque exclusivement rénale, (90% de la quantité ingérée) mais le taux d'isoniazide non transformé retrouvé dans les urines n'est que de I à 17% (47), la plus grande partie étant constituée par son dérivé acétylé (30-60%). Le mécanisme d'élimination rénale est complexe. Il associe une filtration glomérulaire à une sécrétion tubulaire et à une réabsorption tubulaire (48).

La clearance rénale mesurée après injection intraveineuse est de 41 ml/mn indépendante de la puissance individuelle d'acétylation.

I N H

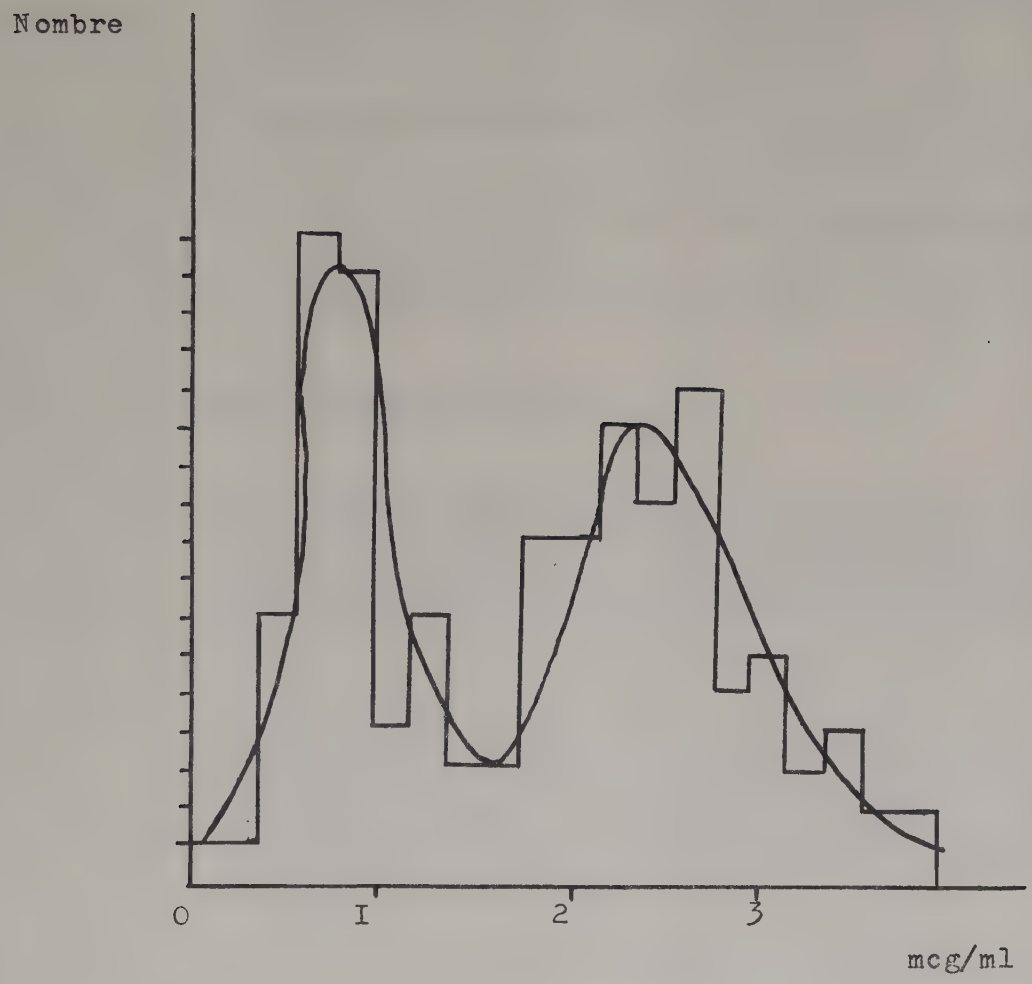
Répartition des concentrations sériques en INH actif, trois heures après la prise de 4mg/kg d'INH buccal chez 134 malades non insuffisants rénaux traités au Centre Edouard RIST



d'après VIVIEN : la pharmacocinétique de l'Isoniazide dans la race blanche (29)

I N H

Répartition des concentrations sériques en INH actif, trois heures après la prise de 4mg/kg d'INH buccal chez 134 malades non insuffisants rénaux traités au Centre Edouard RIST



d'après VIVIEN : la pharmacocinétique de l'Isoniazide dans la race blanche (29)

C. LES CONCENTRATIONS SERIQUES

a. Il existe une relation directe entre la dose ingérée et les concentrations sériques (45)

b. Pour une même dose les taux sériques ne varient pas avec la durée du traitement.

c. L'existence de deux groupes d'inactivateurs (lents et rapides) est mise en évidence par des études statistiques portant sur les demi-vies plasmatiques.

On distingue chez l'homme :

- les inactivateurs rapides : qui ont une demi-vie comprise entre 60 et 90 mn.
- les inactivateurs lents : dont la demi-vie est sutiée dans l'intervalle de 120 à 240 mn.

D. CRITERES PRATIQUES D'ACTIVITE.

De nombreuses études dont certaines ont été effectuées au Centre Edouard RIST, ont permis de déterminer les taux sériques d'isoniazide libre, au-delà desquels peuvent survenir des phénomènes toxiques et en-dessous desquels le seuil d'efficacité n'est pas atteint.

La concentration sérique d'INH actif, mesurée 3 heures après la prise buccale constitue une bonne référence. En effet à cette heure précise, la surface limitée par la courbe de la concentration sérique en fonction du temps est la même qu'il s'agisse d'un activateur lent ou rapide. Cette surface représenterait le meilleur critère.

RESULTATS

a. Mme Jeaninne J... cas I

Nous étudierons successivement :

- La concentration maximale
- les concentrations à une heure déterminée
- la demi-vie sérique
- le coefficient d'inactivation.

dans les deux situations particulières au cours et en dehors de l'hémodialyse. Ce qui nous permettra d'apprécier l'influence de la dialyse sur l'élimination de ce produit, et les modifications thérapeutiques nécessaires en fonction des différentes situations.

Les jours sans dialyse

Le pic sérique.

Pour une dose de 4,1 mg/kg, soit une dose faible, le pic sérique survient tardivement (trois heures) mais surtout sa valeur absolue est élevée, puisqu'elle atteint 4,25 mcg/ml, ce qui est proche des concentrations pour lesquelles des manifestations toxiques sont notées. Pour une dose moindre (2 mg/Kg), il n'a été fait qu'un seul prélèvement à la troisième heure, ce qui rend impossible la détermination du pic sérique. Cependant on peut supposer que celui-ci atteindrait une valeur moitié moindre.

La concentration à la troisième heure

Une dose de 4,1 mg/Kg entraîne une concentration à la troisième heure nettement au-dessus de l'intervalle thérapeutique (I à 2 mcg/ml).

L'existence d'un surdosage a d'ailleurs été confirmée par la survenue de manifestations cliniques que nous avons décrites au cours de l'observation.

Par contre, pour une dose réduite de moitié la concentration à la troisième heure est, elle, bien située dans l'intervalle désiré.

La demi-vie plasmatique

Elle atteint 680' soit plus du double de celle que l'on obtient les jours de dialyse pour une même dose.

Par analogie, avec ce qui a été déterminé chez les sujets non insuffisants rénaux, nous pouvons classer cette malade les jours sans dialyse dans le groupe des inactivateurs lents tout en remarquant que la demi-vie se situe parmi les valeurs extrêmes obtenues chez les sujets de référence.

Le coefficient d'inactivation.

Il existe bien contrairement aux jours de dialyse, une relation entre cet indice et la demi-vie. A une demi-vie très longue correspond bien un indice supérieur à 0,65 (1,2).

Les jours de dialyse

Le pic sérique.

Pour une dose de 4,1 mg/kg, il est atteint avant la deuxième heure et sa valeur est de 2,6 mcg/ml ce qui est analogue à ce que l'on retrouve chez les sujets témoins.

La demi-vie plasmatique

Les valeurs obtenues s'échelonnent entre 260 minutes pour le premier jour du traitement et 240 minutes pour le septième jour. La différence entre ces deux valeurs est peu importante. En conservant l'hypothèse de la classification en deux groupes d'inactivateurs, nous pouvons considérer que cette malade fait partie du groupe des inactivateurs lents.

Le coefficient d'inactivation.

Nous avons défini ce coefficient dans le chapitre Matériel et Méthode. Pour pouvoir utiliser cet indice, il est nécessaire de vérifier que la corrélation entre la demi-vie et cet indice persiste dans les cas particuliers de sujets

présentant une insuffisance rénale chronique. Les jours de dialyse, cette corrélation ne semble pas pouvoir être établie : A une demi-vie appartenant au groupe des inactivateurs lents (250') correspond un indice d'inactivation du groupe des inactivateurs rapides, inférieurs à 0,65.

Par conséquent, les jours de dialyse dans le cas n° I, les différents paramètres sériques analysés sont reproductibles d'un jour à l'autre, bien que les conditions de l'hémodialyse n'aient pas été strictement identiques. Pour une dose identique, qu'il s'agisse du pic sérique, de la concentration à la troisième heure ou de la demi-vie plasmatique, il n'a pas été observé de variation significative des résultats d'une analyse à l'autre.

Influence de l'hémodialyse

L'isoniazide est éliminé en partie par la dialyse comme en témoignent les concentrations obtenues dans le liquide de dialyse. Ces concentrations sont faibles, à la limite de la sensibilité de la méthode, puisque la plus forte concentration est de 0,27 mcg/ml.

En mesurant la clearance de l'isoniazide au cours de la dialyse, on trouve des valeurs comprises entre 40 et 50 ml/mn, ce qui est très proche de la clearance rénale de cette substance retrouvée par JENNE (47).

Cette clearance de l'isoniazide par le rein artificiel n'a été mesuré qu'à partir du débit bain qui est resté constant (500 ml/mn).

L'influence de l'épuration extra-rénale sur l'élimination de l'isoniazide peut également être mise en évidence par le simple rapport des demi-vies des jours sans dialyse et des jours de dialyse. En effet, la dialyse entraîne pour une même dose de 4 mg par kg une réduction de la demi-vie de moitié. De même, le niveau de concentration est inférieur les jours de dialyse par rapport aux jours sans dialyse lorsqu'une même dose est utilisée.

o

Par conséquent, cette malade se comporte comme le ferait une inactivatrice lente quelle que soit la situation, jour de dialyse ou jour sans dialyse.

Mme J... INH

CAS I

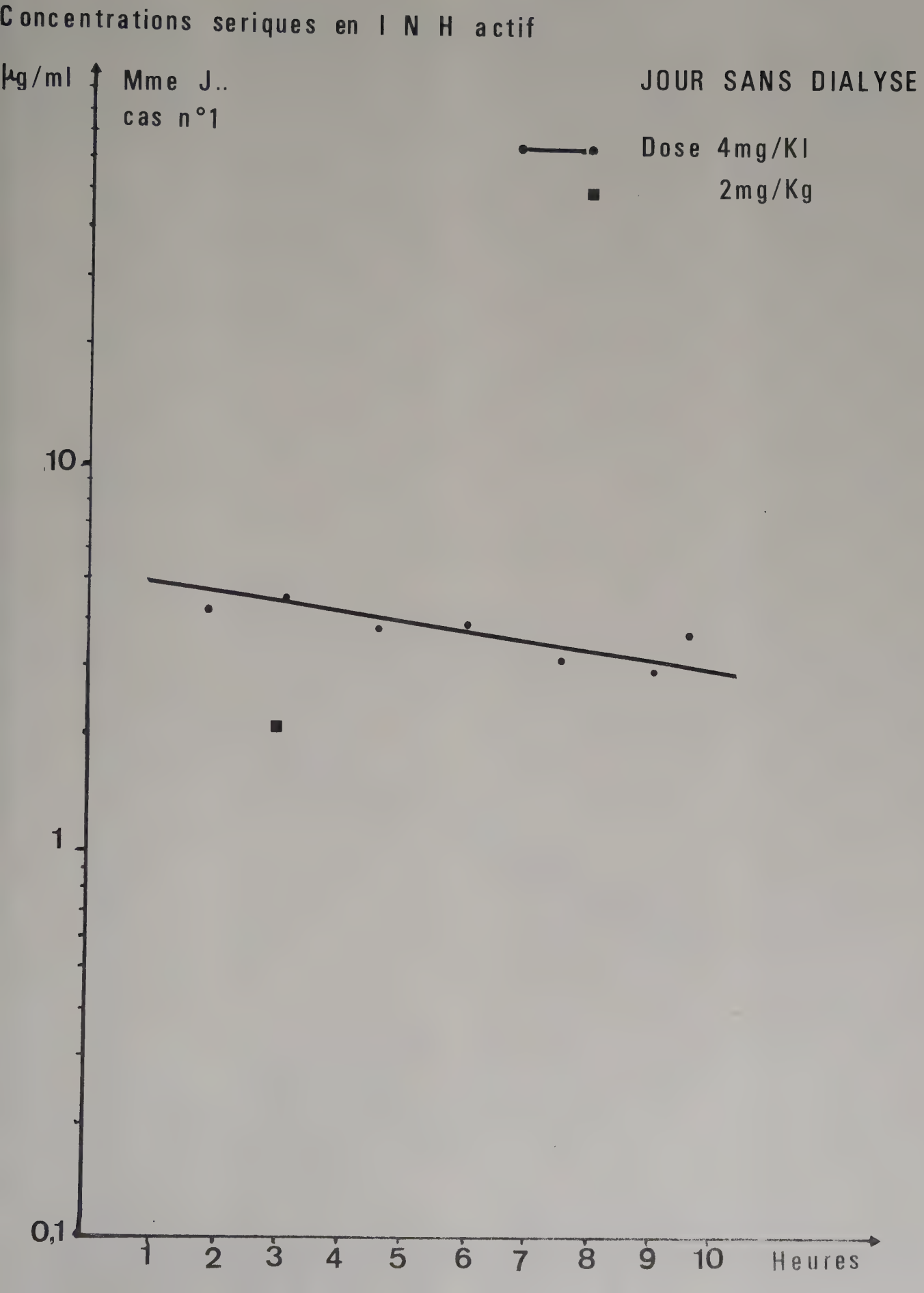
JOUR DE DIALYSE

Dose mg/kg	Jour de Traitement	Horaire	Concentration d'INH mcg/ml		I/2 VIE minutes	I 3
			Sérum	Liquide de dialyse		
4	1er	3 H	2		260'	0,62
		6 H	1,52			
4,1	7ème	1 H 30	2,60	0,27		
		3 H	1,90	0,21		
		4 H 30	1,78	0,20		
		6 H	1,14	0,20	240'	0,62
		7 H 30	0,84	0		
		9 H	0,70	0		
4	70ème	3 H	1,20			0,45

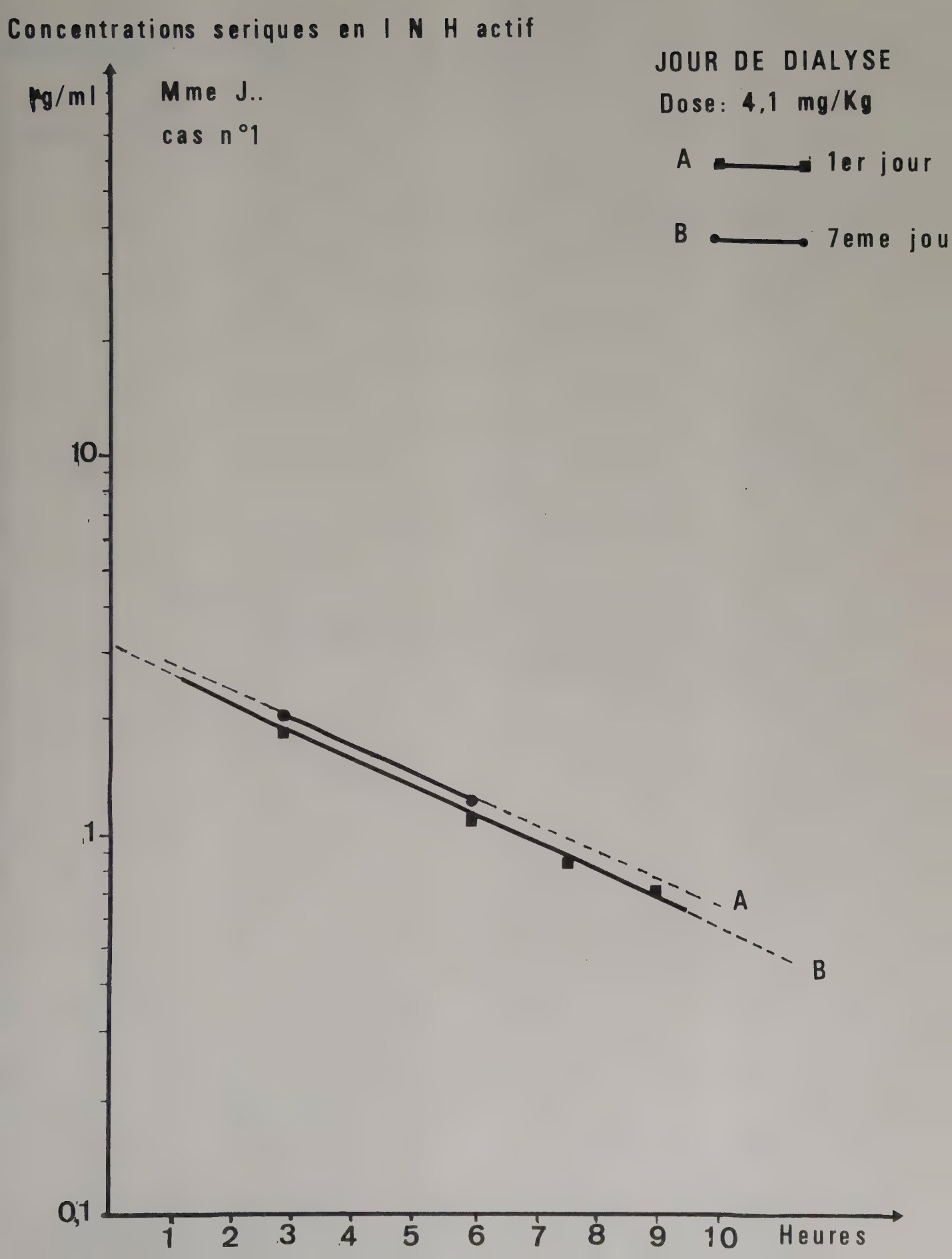
JOUR SANS DIALYSE

4	24ème	1 H 30	4			
		3 H	4,25		680'	1,2
		4 H 40	3,6			
		6 H	3,8			
		7 H 30	3			
		9 H	2,8			
2	69ème	3 H	2			13

ISONIAZIDE


Concentrations seriques en I N H actif
µg/ml
Mme J..
cas n°1
JOUR SANS DIALYSE
Dose 4mg/Kl
2mg/Kg
10
1
0,1
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
Heures

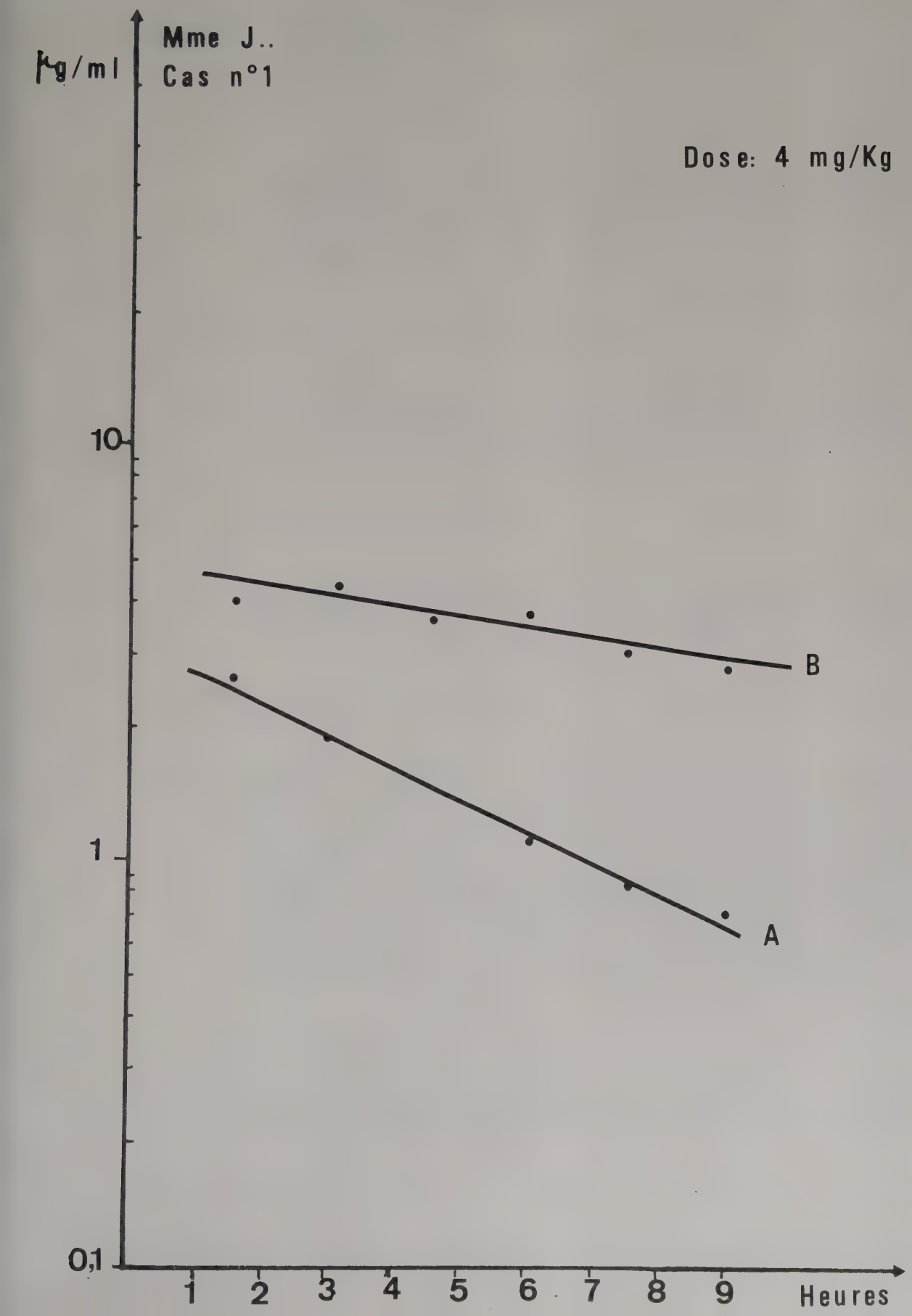
ISONIAZIDE


Concentrations seriques en I N H actif
µg/ml
Mme J..
cas n°1
JOUR DE DIALYSE
Dose: 4,1 mg/Kg
A 1er jour
B 7eme jou
10
1
0,1
A
B
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Heures

ISONIAZIDE

ETUDE COMPARATIVE: JOUR DE DIALYSE (A)
JOUR SANS DIALYSE (B)

Concentrations seriques en I N H actif



B. Mlle Lylia BOU... Cas II

Les jours sans dialyse

Le pic sérique.

Son horaire est difficile à préciser à l'aide des deux seuls prélèvements que nous avons effectués. Toutefois étant donné la forme générale de la courbe, il semble qu'il n'y ait aucune raison pour qu'il se situe en dehors des limites habituelles.

La concentration à la troisième heure

La dose administrée est ici de 5,8 mg/kg soit 300 mg. Avec une telle dose la concentration obtenue est de 1,4 mcg/ml et elle est donc bien située dans l'intervalle thérapeutique.

La demi-vie plasmatique

Elle est de 120 minutes et fait partie des demi-vies observées chez les sujets témoins inactivateurs lents. Cependant, elle est à la limite extrême de ce groupe.

Le coefficient d'inactivation.

On pourrait s'attendre pour plusieurs raisons à ce que cet indice soit supérieur à 0,65. En effet la demi-vie indique qu'il s'agit d'un inactivateur lent. En outre dans le cas précédent, en dehors de la dialyse une demi-vie très longue s'accompagnait d'un indice d'inactivation très élevé. Or, il n'en est rien. A cette demi-vie faisant partie du groupe des inactivateurs lents, correspond un indice faisant lui, nettement partie des inactivateurs rapides puisqu'il est égal à 0,33. Il n'existe donc là non plus aucune corrélation possible entre le coefficient d'inactivation et la demi-vie.

Les jours de dialyse.

Après la prise orale de 200 mg d'Isoniazide, soit 6,4 mg/kg les concentrations de la troisième et de la sixième heure

en INH actif sont nulles. Il est à remarquer que pour une dose inférieure dans le cas précédent, les concentrations obtenues aux mêmes heures étaient parfaitement satisfaisantes.

Un ajustement de la posologie a alors été nécessaire et 450 mg soit 9,4 mg/kg ont été administrés.

Le pic sérique.

Il est voisin de celui que l'on observe chez les sujets témoins, toutefois un peu plus précoce que dans le cas précédent. La hauteur de ce pic se situe entre 2 et 3 mcg/ml ce qui est loin des concentrations toxiques.

La concentration à la troisième heure

Les résultats obtenus varient entre 1,3 et 2,2 mcg/ml et sont donc bien situés dans l'intervalle favorable.

La demi-vie plasmatique.

Elle est remarquablement constante. Pour les deux dosages, sa valeur est de 90'. En conservant toujours notre hypothèse de départ, il est possible de faire appartenir cette malade au groupe des inactivateurs rapides. Dès le premier résultat de dosage effectué avec 200 mg on pouvait se douter que dans ce cas particulier l'isoniazide était métabolisé très rapidement.

Le coefficient d'inactivation

Il existe bien une corrélation entre ce coefficient et la demi-vie. A une demi-vie très courte correspond bien un indice d'inactivation inférieur à 0,65

Incidence de l'hémodialyse

Dans le cas de Melle BOU..., une seule série de prélèvements a été effectuée dans le liquide de dialyse.
Nos résultats nous amènent à constater que :

- la concentration dans le liquide de la dialyse atteint une heure trente après la prise, une valeur très élevée, de l'ordre de celle existant dans le sérum au même moment (2,2 mcg/ml dans le sérum ; 2 mcg/ml dans le bain). L'existence d'une concentration dans le bain de dialyse de 0,8 mcg/ml une demi-heure plus tôt alors que la concentration sérique était de 3 mcg/ml, nous a conduits à ne pas tenir compte de ce résultat qui pouvait être dû, soit à une erreur au moment du dosage, soit à une micro rupture transitoire de la membrane de dialyse.

L'efficacité de l'hémodialyse ne peut être mise en évidence comme dans le cas I, pour le simple rapport des demi-vies plasmatiques au cours et en dehors de la dialyse, contrairement au cas précédent. Ici, les doses administrées les jours de dialyse et les jours sans dialyse ne sont pas identiques, il n'existe pas de relation linéaire entre la dose administrée et la concentration sérique qu'elle entraîne qui puisse être valable dans les deux circonstances particulières.

Il est cependant possible d'affirmer le rôle positif de l'hémodialyse à l'aide de plusieurs arguments dont :

- Une diminution de plus de 40% de la dose a été nécessaire pour que les concentrations à la troisième heure soient identiques au cours et en dehors de la dialyse.

- Les concentrations dans le liquide de dialyse, importantes, et dont la décroissance, représentée sur une échelle semi-logarythmique, se fait selon une droite parallèle à celle de la décroissance plasmatique.

Melle Ly B...
Cas II

JOUR DE DIALYSE

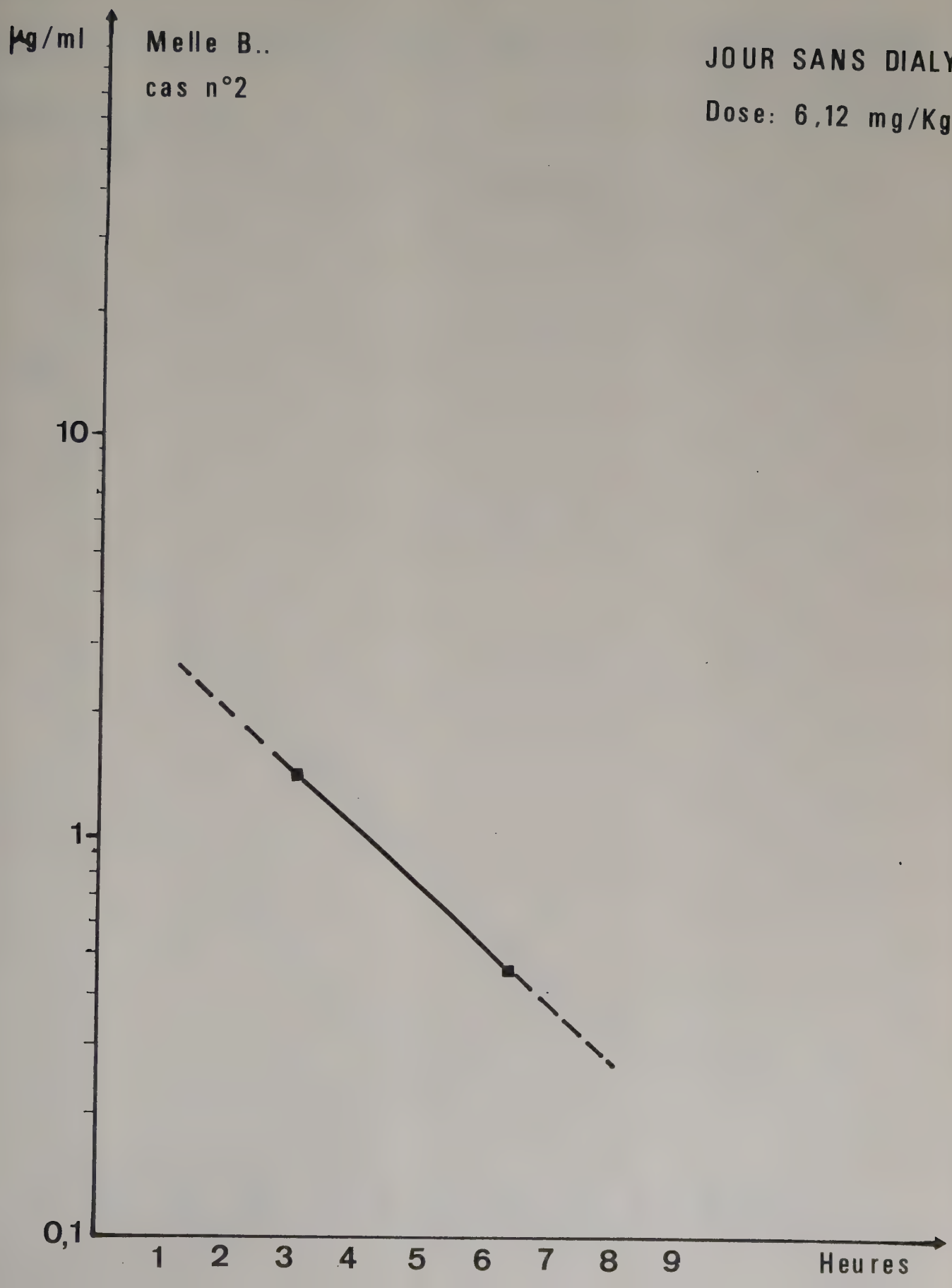
DOSE mg/kg	JOUR DE TRAITEMENT	HORAIRE	Concentration d'INH mcg/ml		I/2 VIE en minutes	I 3
			SERUM	Liquide de dialyse		
9,5	24ème	I H	3	0,8	90'	0,26
		I H 30	2,2	2		
		3 H	I,9	0,5		
		4 H 30	0,9	0,25		
		6 H	0,5	0,25		
9,5	90ème	3 H	I,46		90'	0,27
		6 H	0,52			

JOUR SANS DIALYSE

6,12	10ème	3 H	1,46		120'	0,33
		6 H	0,42			

ISONIAZIDE

Concentrations seriques en I N H actif

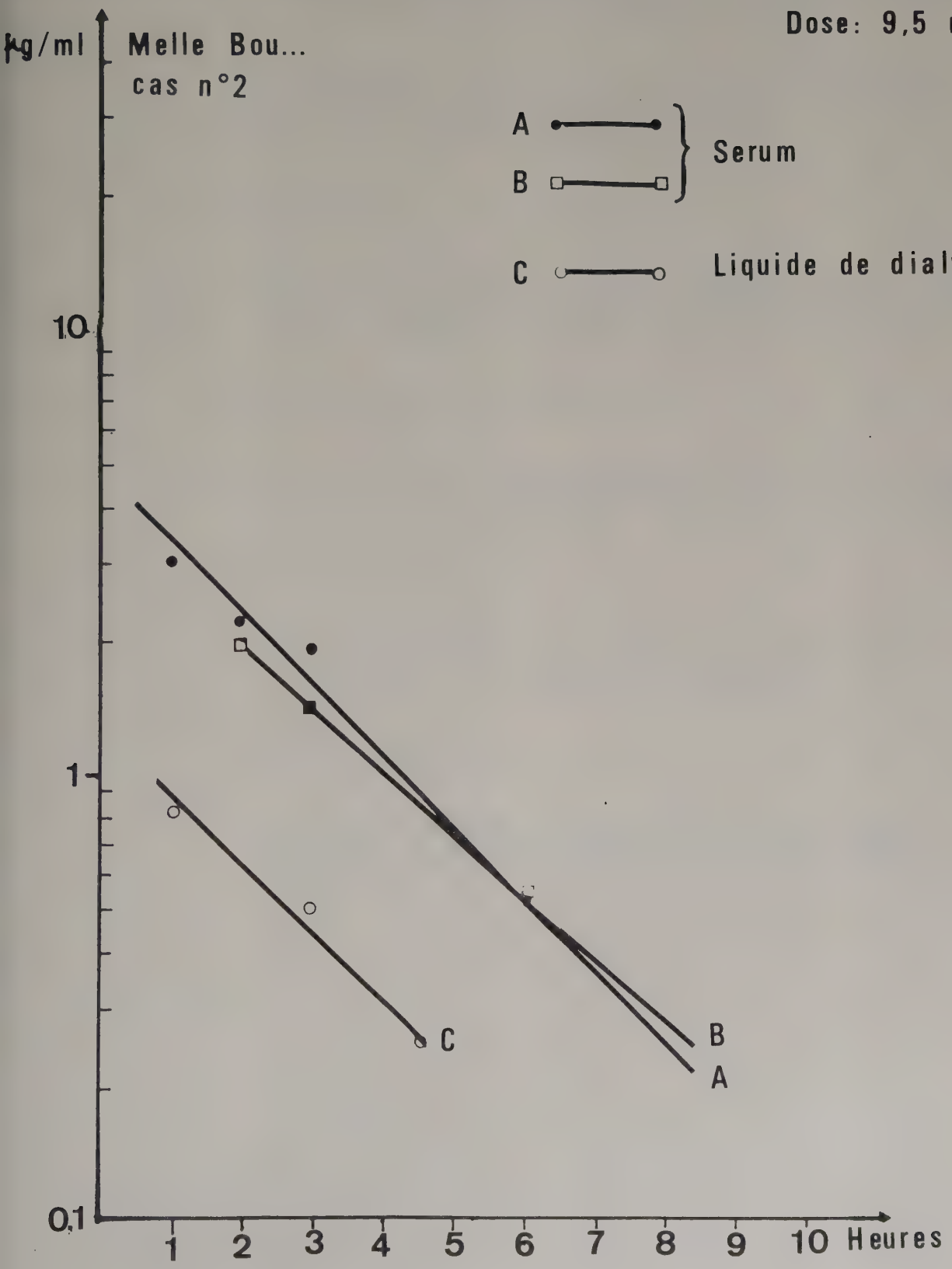


ISONIAZIDE

Concentrations sériques en I N H actif

JOUR DE DIALYSE

Dose: 9,5 mg/Kg



C. Mr. Jean-Claude REN... cas III

Le cas de ce malade est particulier. Il nous a été donné simplement de vérifier que le traitement qui arrivait à son terme avait été suffisant en ce qui concerne l'isoniazide.

Une seule série de prélèvements a été effectuée au cours d'une hémodialyse. Les résultats ont cependant un grand intérêt. Avec une dose importante égale à 10,3 mg/kg.

Le pic sérique

Bien que plus précoce, il est de l'ordre de ceux que nous avons observés chez les deux malades précédents avec un horaire inférieur à une heure et une valeur de 3 mcg/ml.

La concentration à la troisième heure

Elle atteint une valeur inférieure à celle que nous avons définie comme étant nécessaire puisque égale à 0,46 mcg/ml.

La demi-vie plasmatique.

Elle est extrêmement courte, inférieure à 60 minutes. Il s'agit donc d'un inactivateur très rapide.

L'indice d'inactivation.

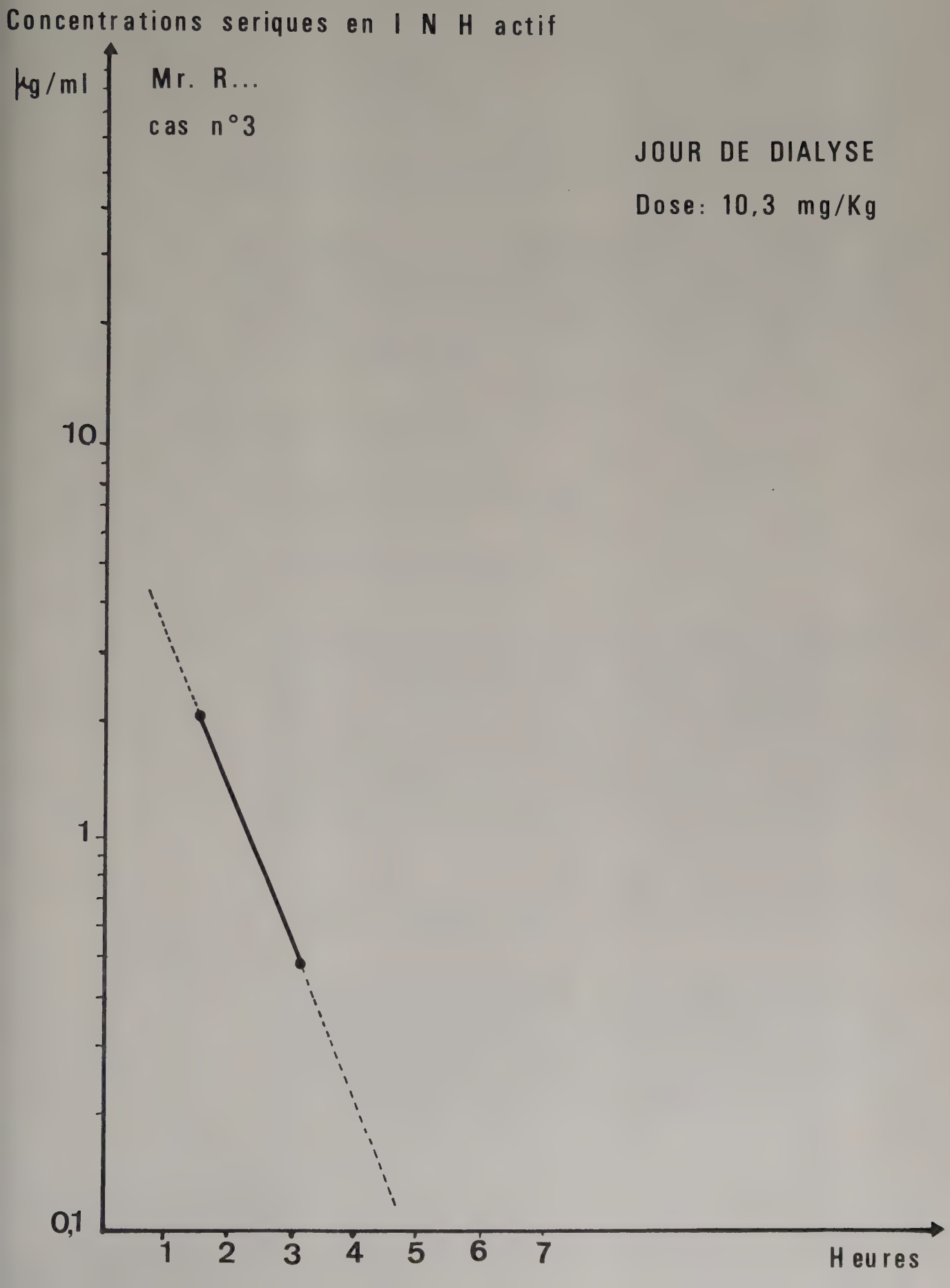
Il confirme lui aussi ce type métabolique très rapide. La relation demi-vie et indice est vérifiée les jours de dialyse.

Mr JCL. R...
Cas III

JOUR DE DIALYSE

DOSE	JOUR DE TRAITE-MENT	HORAIRE	Concentration d'INH mcg/ml		I/2 VIE	I 3
			SERUM	Liquide de dialyse		
I0,8	2ème	I H 30	2			
		3 H	0,46		60'	0,I0
		6 H	0			

ISONIAZIDE


Concentrations seriques en I N H actif
µg/ml
Mr. R...
cas n°3
JOUR DE DIALYSE
Dose: 10,3 mg/Kg
10
1
0,1
1
2
3
4
5
6
7
Heures

III. DISCUSSION.

A. L'absorption gastro-intestinale.

Bien que classiquement, l'absorption gastro-intestinale des antibiotiques soit retardée chez l'insuffisant rénal chronique, TRAECER l'a démontré pour la Céphalexine (10). Dans les trois cas étudiés, nous n'avons pu mettre en évidence un éventuel retard dans l'apparition du pic, celui-ci est toujours survenu avant la deuxième heure.

B. Les concentrations sériques.

1. La relation dose concentration.

Les jours sans dialyse.

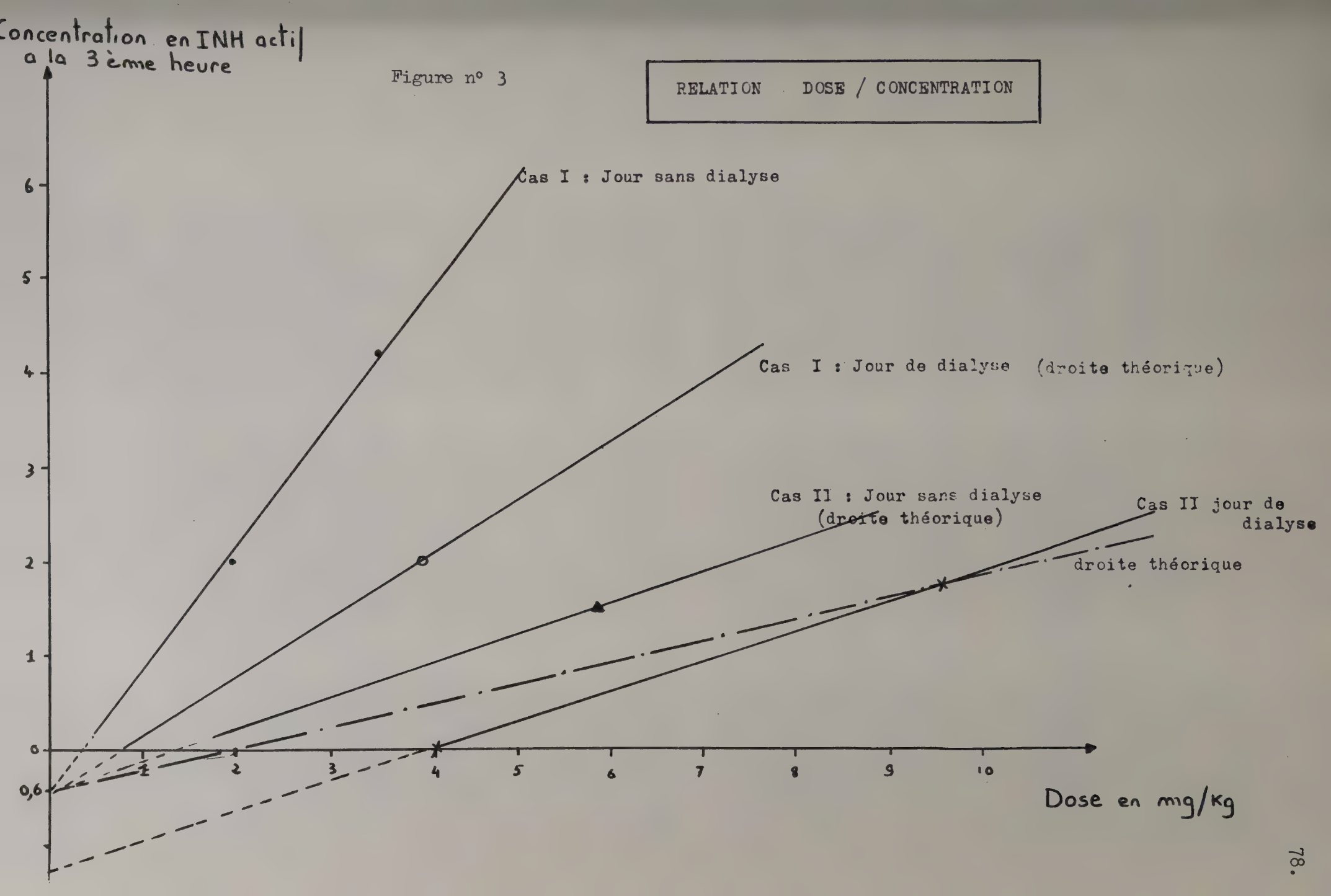
Dans un seul cas (cas I), et dans la situation particulière des jours sans dialyse, nous avons montré que cette relation était linéaire et du même type que celle observée chez les sujets témoins non insuffisants rénaux. Chez ces derniers, la relation liant la dose à la concentration peut être représentée par une droite dont la pente est variable selon les individus, mais caractéristique d'un sujet déterminé. L'intersection de cette droite avec l'axe des ordonnées se fait dans un point déterminé invariable quelque soit le sujet considéré.

- Dans le cas I ces jours-là la droite converge bien vers ce point (figure p. 78)

- Par contre, dans le cas II ces mêmes jours, la dose utilisée ne variant pas, la droite représentée sur la figure (p. 78) est théorique. Nous conserverons donc comme hypothèse ce travail, que la relation liant la dose à la concentration est les jours de dialyse, de même type que celle des sujets témoins non insuffisants rénaux.

Figure n° 3

RELATION DOSE / CONCENTRATION



Les jours de dialyse

Il existe bien de très grandes variations individuelles. Pour obtenir une concentration à la 3ème heure en INH actif, située dans l'intervalle désiré (1 à 2 mcg/ml), il a été nécessaire d'administrer respectivement :

- dans le cas I : 4,1 mg/kg
- dans le cas 2 : 9,5 mg/kg
- dans le cas 3 :I0,8 mg/kg

Une relation entre la dose et la concentration est certaine. Mais sur la figure page 78. On remarque, que si la relation était du même type que celle existant chez les sujets non insuffisants rénaux, la concentration à la 3ème heure devrait être de l'ordre de 0,3 mcg/ml pour une dose de 4,15 mg/kg. Or la valeur trouvée pour une telle dose est nulle. Il est possible cependant qu'une si faible concentration, à la limite de la sensibilité de la méthode n'ait pas été dosée.

Les jours de dialyse, la dose et la concentration varient donc dans le même sens, mais il n'a pu être établi que la relation liant ces deux paramètres était linéaire.

2. La demi-vie plasmatique.

Les jours sans dialyse.

Elle varie selon les individus pour une même dose mais aussi chez un même malade pour des doses différentes.

Dans nos deux observations, la demi-vie sérique atteint des valeurs qui sont de l'ordre de celles observées chez les inactivateurs lents non insuffisants rénaux (supérieure à 120 mn). Cette prolongation de la demi-vie, n'est pas liée à la seule augmentation de la dose administrée. Sa valeur la plus élevée (690 mn) est obtenue pour une dose faible:4 mg/kg, alors qu'une demi-vie à la limite du groupe des inactivateurs lents (120 mn) est obtenue pour une dose légèrement supérieure (5,8 mg/kg). Il existe bien une variation individuelle du métabolisme de l'Isoniazide chez les insuffisants rénaux chroniques et l'absence d'élimination rénale semble seulement entrainer un décalage de la valeur de la demi-vie vers des temps plus

prolongés. Cependant il n'est pas certain que les deux classes d'inactivateurs déterminés chez les non insuffisants rénaux soient identiques chez nos malades. Il est probable qu'outre le décalage observé, dont la perte d'élimination rénale serait responsable, il puisse intervenir une adaptation du métabolisme et que par exemple l'acétylation soit plus intense qu'elle ne l'est chez le sujet normal, ou qu'une autre voie métabolique qui était accessoire chez le non insuffisant rénal, devienne prépondérante.

Par conséquent, les jours sans dialyse, chaque malade conserve son métabolisme propre vis-à-vis de l'INH. Ces jours-là, comme GODEAU (23bis), nous pouvons affirmer que nos malades se comportent comme le feraient des inactivateurs lents.

A l'intérieur de ce groupe les valeurs de la demi-vie sont très variables, ce qui rend nécessaire l'ajustement de la posologie par des dosages sériques systématiques.

Les jours de dialyse.

En comparant les valeurs que nous avons obtenues avec celles que nous connaissons chez les sujets témoins, on retrouve bien des valeurs très différentes selon les individus et ne variant que peu, comme dans le cas I (240 mn-260 mn), ou pas du tout comme dans le cas 2 (90 mn), en fonction du traitement chez un même individu.

Par analogie le cas I peut être rattaché au groupe des inactivateurs lents, par contre les cas 2 et 3 peuvent l'être au groupe des inactivateurs rapides.

Sans pouvoir, étant donné le petit nombre de cas, tirer de conclusions il est à remarquer que certaines valeurs se situent à la limite de l'intervalle classiquement admis pour définir le type d'inactivation en fonction de la demi-vie (60 à 90.mn pour un inactivateur rapide, 120 à 140 mnpour un inactivateur lent). Dans le cas I il s'agirait d'un inactivateur très lent, alors que dans le cas 3 l'inactivation serait au contraire extrêmement rapide. Seul le cas 2 correspond au type d'inactivation le plus couramment observé chez les sujets pris comme référence .

On peut penser que la distinction entre les deux types d'inactivation peut être conservée les jours de dialyse, et permet de caractériser le type métabolique du malade considéré dans la mesure où les conditions d'hémodialyse sont comparables sans être identiques, ce qui est le cas dans nos observations.

3. Le coefficient d'inactivation.

Au cours de l'analyse individuelle des résultats, nous avons cherché à établir une relation entre cet indice et la demi-vie plasmatique. On sait en effet qu'une telle relation existe chez des sujets ayant une fonction rénale normale (27), et qu'elle permet de calculer à l'aide d'un seul prélèvement sanguin, les différents paramètres nécessaires à l'ajustement des doses.

Les résultats que nous avons obtenus montrent qu'une telle relation est bien retrouvée dans certains cas.

Par exemple dans le cas II (tableau page 71), pour une demi-vie correspondant à un inactivateur rapide, l'indice d'inactivation est bien celui que doit avoir un tel type d'inactivateur.

Ou encore dans le cas I, les jours sans dialyse, la détermination du type d'inactivation de cette malade peut être faite aussi bien à l'aide de la demi-vie que par le coefficient d'inactivation; tous les deux confirment qu'il s'agit bien d'une inactivation lente de l'INH.

Par contre dans le cas I, les jours de dialyse, à demi-vie sérique lente est associée à un I_3 inférieur à 0,65.

De même les jours sans dialyse, dans le cas 2, un I_3 inférieur à 0,6 correspond à une demi-vie de 150 mn.

L'utilisation de cet indice est donc impossible chez les sujets en insuffisance rénale chronique, non seulement en dehors de l'hémodialyse, mais même les jours où son métabolisme rejoint celui des sujets témoins du fait de l'élimination partielle par le rein artificiel.

4. Incidence de l'hémodialyse.

L'INH, petite molécule devrait franchir facilement la membrane de Cuprophane, sa faible liaison aux protéines sériques ne devant pas s'y opposer.

L'influence de l'hémodialyse peut être mise en évidence :

- par la diminution importante de la demi-vie les jours de dialyse par rapport aux jours sans dialyse, lorsqu'une même dose est administrée. Ainsi dans le cas I la demi-vie qui est de 680' en dehors de la dialyse, n'est plus que de 250' au cours de celle-ci.

- mais aussi par un niveau de concentration sérique très inférieur les jours de dialyse; pour une même dose la concentration en INH. actif trois heures après la prise est de 4,25 mcg/ml les jours sans dialyse, alors qu'elle est moitié moindre au cours de la dialyse.

Lorsqu'une dose différente est utilisée les jours de dialyse et les jours sans dialyse, comme dans le cas 2, la demi-vie obtenue est très peu différente quel que soit le jour considéré. Cela met en évidence, que la demi-vie contrairement à ce qui est habituel chez le non insuffisant rénal, n'est pas indépendante de la dose. L'action de la dialyse dans le cas 2 n'est prouvée que par le niveau de concentration à la 3ème heure qui est de même valeur les jours de dialyse et les jours sans dialyse, alors que la dose administrée les jours de dialyse est le double des jours sans dialyse.

Une autre preuve de l'incidence de l'hémodialyse est la présence de concentrations importantes de cet antibiotique dans le liquide de dialyse. Il ne nous a pas été donné d'effectuer des dosages sur différents types de rein artificiel. Les deux malades dont nous faisons mention étaient tous les deux dialysés sur rein à plaques type R.P. Des études portant sur un plus grand nombre de cas s'avèrent nécessaire pour déterminer l'influence des différents paramètres intervenant dans la dialysance de cette substance : les débits du sang, du bain, le type de rein utilisé.

Nous pouvons néanmoins tenter de raisonner sur des concepts mathématiques et essayer de préciser le passage théorique de la substance à travers la membrane, quitte à comparer ces résultats théoriques avec un modèle expérimental et à des études cliniques

portant sur un plus grand nombre de cas.

En partant de l'équation de Theorell et Dust.

$$Kt = Km + Kr$$

ou Kt = coefficient global d'élimination

Km = coefficient global métabolique d'inactivation par les organes.

Kr = coefficient rénal d'élimination.

et en supposant que le Km est identique chez les insuffisants rénaux et chez les sujets témoins.
On sait que :

$$Kt = \frac{Log2}{T\ I/2}$$

T I/2 = demi-vie plasmatique de la substance.

a. Chez des sujets anuriques.

$$Kr = 0$$

$$Kt = Km = \frac{Log2}{T\ I/2}$$

dans le Cas I :

$$Kt = Km = 1,1 \times 10^{-3} \qquad T\ I/2 = 680'$$

b. Les jours de dialyse

toujours dans le même cas I

$$T\ I/2 = 260'$$

$$\text{or } Kt = Km \pm Kr = \frac{Log\ 2}{T\ 1/2} = 2,7 \times 10^{-3}$$

Le Kr de l'équation peut être remplacé par un coefficient d'élimination par le rein artificiel, soit Kd de coefficient. On peut admettre que Km est identique les jours de dialyse et les jours sans dialyse, tout au moins dans les limites des doses thérapeutiques habituelles.

$$Kd = Kt - Km$$

Dans notre cas particulier :

$$Kd = 1,6 \times 10^{-3}$$

Le Kd ainsi déterminé n'est valable que pour un type de rein particulier, mais aussi pour des conditions d'hémodialyse précises. Nous ne pouvons comparer ce coefficient au coefficient rénal d'élimination que d'une manière approchée. Cette comparaison peut cependant nous donner une idée de la différence existante entre ces deux types d'épuration.

Chez des sujets ayant une fonction rénale normale, JENNE (30) calculant le Kr, trouve une valeur de $9,5 \times 10^{-4}$

Le Km mesuré chez les mêmes individus est de 2,9 x IO-3
Donc chez un sujet normal, le Kr est très inférieur au Km. Dans notre étude par contre le Kd est très supérieur au Kr puisque proche du Km des sujets normaux.

Nous pouvons en déduire que l'épuration de l'INH au cours d'une séance d'hémodialyse est importante et dans tous les cas supérieure à celle qu'aurait un sujet possédant une fonction rénale normale pendant une durée égale à celle de l'hémodialyse. Les résultats dont nous avons fait mention doivent être vérifiés par la comparaison entre la dialysance de cette substance et sa clearance rénale.

La clearance rénale est de 41 ml/mn d'après JENNE (30), la valeur de la dialysance citée dans la littérature (33) est de 24 ml/mn. Ces données sont en contradiction avec ce que nous venons de démontrer d'une manière théorique. Il est à noter que cette valeur de la dialysance a été obtenue dans un cas bien particulier d'intoxication par l'INH, après ingestion de doses massives de la drogue et que l'hémodialyse n'était qu'un des éléments du traitement.

D'autre part, il est surprenant qu'une substance dont le poids moléculaire est proche de celui de la créatinine et qui est très peu liée aux protéines sériques, ait une si faible dialysance.

I N H

III. CONCLUSIONS

Si l'insuffisant rénal chronique peut bien être répertorié dans l'un des deux groupes d'inactivateurs, qui caractérisera son type métabolique vis à vis de l'INH. Ceci ne peut se faire que lorsqu'il se rapproche des conditions métaboliques du sujet normal c'est-à-dire les jours de dialyse. En dehors de l'hémodialyse, tous les insuffisants rénaux doivent être considérés comme des inactivateurs lents. Les doses administrées devront donc être plus faibles, les jours sans dialyse par rapport aux jours de dialyse.

Conséquences pratiques.

Schéma d'un traitement antituberculeux comprenant l'INH.

Chez l'insuffisant rénal chronique soumis à l'hémodialyse, le début du traitement aura lieu un jour d'hémodialyse.

On administre 200mg d'INH en une prise au début de la dialyse. Des prélèvements sont effectués au niveau de la ligne artérielle à la troisième et à la sixième heure afin de déterminer la concentration sérique en INH actif.

A l'aide de ces deux concentrations, il est alors facile de trouver la demi-vie soit graphiquement, soit par le calcul.

Ces valeurs permettent l'ajustement de la dose les jours de dialyse. En effet, si le résultat de la concentration à la troisième heure que nous avons pris comme critère d'activité, donne une valeur qui est située en dehors de l'intervalle (1 à 2 mcg /ml), il est nécessaire de modifier la dose de telle manière que l'on atteigne cet intervalle.

En dehors de l'hémodialyse, s'il est préférable d'effectuer là aussi, deux dosages, l'un à la 3ème heure, l'autre à la 6ème heure, on peut sous réserve d'études plus nombreuses, administrer une dose moitié moindre de celle des jours de dialyse.

R I F A M P I C I N E

RIFAMPICINE

I. GENERALITES

A. Il s'agit d'un dérivé semi synthétique de la RIFAMYCINE S.V. dont le poids moléculaire : PM = 822, et l'importance des liaisons aux protéines sériques laissent prévoir un transfert de masse réduit à travers la membrane de Cuprophane.

a. Mode d'action:

Son mode d'action est totalement différent de celui des deux autres drogues antituberculeuses que nous avons utilisées. La Rifampicine inhibe l'incorporation d'acides aminés au niveau du ribosome en interférant avec l'A.R.N. polyrémase.

b. Activité :

Contrairement aux autres antituberculeux, son spectre d'action est très large, intéressant en dehors des Mycobactéries:

- Les germes banaux Gram. (+) : son action est particulièrement nette sur les staphylocoques, puisque la concentration minimale inhibitrice in vitro est très inférieure à celle de nombreux autres antibiotiques classiquement utilisés contre ce germe (voir tableau p. 88)

- Les germes Gram. (-) : sur lesquels son action est moins importante, et nécessite des concentrations sériques plus élevées.

- Signalons, d'autre part, son activité sur certains virus, notamment sur celui de l'herpès en traitement local (57)

- Ce spectre très étendu fait que nous avons mentionné au cours de l'étude métabolique de la Rifampicine les résultats obtenus chez des sujets insuffisants rénaux chroniques qui présentaient une infection staphylococcique au niveau de leur voie d'abord vasculaire, et pour lesquels un traitement antistaphylococcique majeur était impératif.

Concentration minima inhibant deux tiers ou plus des souches
en mcg/ml

	Rifamicine	Ampicilline	Tetracyclines	Chloramphénicol
Staphylococcus	0,01	1	10	10
Streptococcus	0,05	0,1	0,5	5
Enterococcus	5	5	0,5	5
E. Coli	10	100	100	100
Aerobacter	50	100	100	100
Proteus	5	100	50	100
Pseudomonas	50	100	50	100
Shigella	5	1	1	5
Salmonella	10	1	1	5

d'après FURESZ (62) : dans Rev. Tuberc.Pneumo

Symposium Rifadine 1969, 33, p.I7

c. Rifampicine et tuberculose :

L'utilisation de la Rifampicine dans le traitement de la tuberculose a fait l'objet de nombreux travaux dont certains ont été effectués au Centre Edouard Rist.

De ces études il ressort :
- qu'il n'existe aucune résistance croisée avec les autres antituberculeux.
- que l'action est bactéricide sur le Mycobactérium tuberculosis in vitro pour une concentration de I mcg/ml.
- que le coefficient de dépassement moyen de la Rifampicine (défini comme le rapport entre la moyenne des taux sériques que produit la drogue, et la moyenne des concentrations inhibitrices minimales in vitro de la drogue pour différentes souches est de loin le plus important (41) de toutes les drogues que nous avons utilisées.
- D'autre part, il existe un rapport favorable entre les concentrations sériques et les concentrations au niveau des lésions tuberculeuses. Cela est vrai surtout au niveau du parenchyme pulmonaire et des cavernes, un peu moins au niveau du caséum.

B. METABOLISME.

a. L'absorption :

gastro-intestinale est facile, d'autant plus que le sujet est à jeun et que le temps écoulé depuis le dernier repas est plus long (65).

b. La diffusion :

elle est rapide.
Le volume de distribution apparent est de 52% du poids du corps (75).
La fixation aux protéines sériques est très importante de l'ordre de 85%, cette fixation se faisant électivement sur les Beta-lipoprotéines (75).

c. La transformation et l'élimination :

La Rifampicine est désacétylée au niveau du parenchyme hépatique.

Contrairement à l'INH, le métabolite produit par le foie possède une activité sur le B.K. voisin de celle de son précurseur (64).

L'élimination est essentiellement biliaire.
La concentration biliaire est de 10 à 20 fois supérieure à la concentration sanguine, mais il semble exister un plateau au-dessus duquel la concentration biliaire n'augmente plus par rapport aux concentrations sériques (100).
Il existe un cycle entérohépatique, mais seule la partie non désacétylée de la Rifampicine éliminée par la bile, est réabsorbée au niveau de la muqueuse intestinale (58), (59) (60).

- L'élimination urinaire :

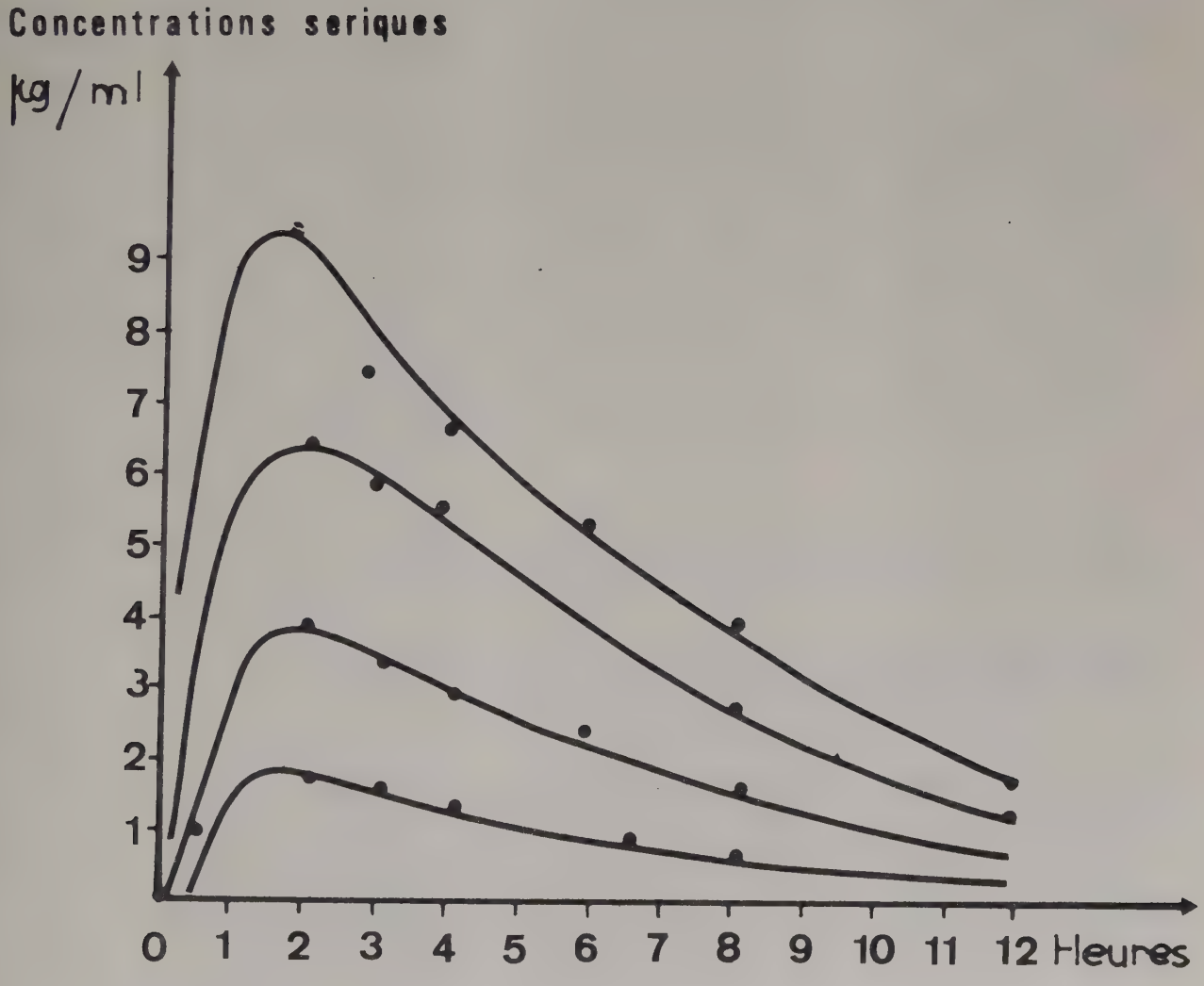
REUBI (76) lors d'une étude de la clearance de la Rifampicine, note une dispersion très marquée des résultats obtenus. Cette variabilité nous la retrouverons en ce qui concerne les taux sériques.

La forte liaison aux protéines sériques (85%) devrait entraîner une clearance rénale inférieure à 25% de la filtration glomérulaire et cela dans l'hypothèse où il n'y aurait pas d'excrétion tubulaire. Or, les valeurs couramment trouvées sont inférieures à ce pourcentage, et de l'ordre de 12,2% de la fonction glomérulaire (2,2% à 24,2%).

REUBI suggère l'hypothèse d'une filtration glomérulaire associée à un transport tubulaire bidirectionnel. Cette faible clearance de la Rifampicine permet de penser que chez l'insuffisant rénal, il n'est pas nécessaire de diminuer les doses par rapport à celles couramment prescrites chez des sujets possédant une fonction rénale normale.

Concentrations sériques en fonction de
la dose
(Sujets témoins, non insuffisants rénaux)

RIFAMPICINE



D'après W.Wagner, cité par W.RIESS
Symposium on Rimactane, Basle
1968 p.38

C. LES CONCENTRATIONS SERIQUES.

De nombreux auteurs ont souligné l'extrême variabilité des concentrations sériques obtenues pour une dose donnée chez des sujets ayant une fonction rénale intacte. Nous citerons Verbist, qui analysant les valeurs moyennes des concentrations observées dans une série de 100 malades, note une dispersion très grande autour de chaque valeur moyenne. Ainsi, la concentration moyenne 4 heures après la prise de 30 mg/kg est de 17,7 mcg/ml, mais les valeurs extrêmes vont de 5,05 à 24,4 mcg/ml.

Les concentrations sériques varient :

a. Chez un même sujet d'un jour à l'autre.

- Pour une même dose, la variation est de l'ordre de 1 à 10 en moyenne. Ces oscillations sont surtout nettes pendant les premières semaines du traitement. Après un mois de l'utilisation de cet antibiotique, l'ampleur des variations diminue. Cette diminution est liée à une adaptation du métabolisme hépatique enzymatique. Des travaux portant sur un grand nombre de malades ont montré que pour une même dose et chez un même individu on notait une diminution des taux sériques (mesurés en utilisant comme germe test le Bacillus Brévis) à la troisième et à la sixième heure après la prise orale.

Mais cette diminution des taux sériques n'entraîne pas une chute de l'activité thérapeutique :

- Car les concentrations sériques restent nettement supérieures à la concentration minimale inhibitrice.

- Mais surtout parce que la méthode utilisant comme germe test le bacillus Brévis ne tient compte que de la Rifampicine libre. Si le germe test utilisé est le Sarcina Lutéa, mesurant à la fois la Rifampicine et la Désacétyl-Rifampicine, elle est aussi active sur le bacille de Koch, la chute des taux sériques au bout d'un mois de traitement est moins importante (64).

b. D'un sujet à l'autre.

La répartition se fait selon une distribution unimodale, contrairement à ce que l'on observe pour l'Isoniazide.

c. Avec l'alimentation (63)

La prise simultanée de la drogue et d'aliments, entraîne une baisse importante de la concentration maximale.
(figure p. 96)

d. Lorsque la Rifampicine est associée à d'autres drogues.

- L'administration de Rifampicine entraîne une diminution de l'élimination de la BSP par un mécanisme de compétition.
- Les opaciviants injectés par voie veineuse font augmenter les taux sériques.
- Le PAS déplace la Rifampicine de ses liaisons protéiques entraînant l'augmentation des concentrations en Rifampicine libre.
- Le Phénobarbital entraîne sûrement une chute des taux sériques (67).
- Les études manquent en ce qui concerne l'action des anticoagulants dicoumariliques, des hypoglycémiants oraux et d'une manière générale sur toutes les substances fortement liées aux protéines sériques, et qui seraient susceptibles d'entraîner un déplacement de la quantité de Rifampicine fixée à ces mêmes protéines. Il n'existe pas à notre connaissance de données sur l'interaction possible entre cet antibiotique et l'Héparine. De telles interactions existent pour d'autres antibiotiques non antituberculeux (5), (6), mais l'accord n'est pas fait quant à leur importance.

L'association INH, Rifampicine, Ethambutol, n'entraîne pas de variations supplémentaires des concentrations sériques à celles observées lors de l'administration de la seule Rifampicine (96)

D. TOXICITE

La dose léthale 50 chez le rat, est de l'ordre de 1600 mg.kg et per os. Les doses thérapeutiques courantes chez l'homme de

I0 mg/kg, soit un rapport de I0 à 1600. La toxicité est donc très faible et la marge de sécurité séparant le seuil utile du seuil toxique est large.

Il a été cependant noté des incidents et des accidents.

a. Incidents :

Le plus souvent bénins :

- troubles digestifs mineurs,
- rarement des réactions cutanées ou générales de type allergique,
- jamais de troubles secondaires à une atteinte vestibulaire (88), (89).

b. Accidents :

SORS (87) fait état d'une anémie hémolytique avec thrombocytopénie où la Rifampicine a pu être mise en cause.

Signalons par ailleurs un cas d'insuffisance rénale aigüe survenue lors de la reprise d'un traitement par la Rifampicine (103).

Cependant ces deux types d'accidents graves ne se sont produits que lors d'un traitement intermittent par la Rifampicine, et leur origine est probablement d'ordre immunologique.

Un plus grand nombre d'auteurs (95), (97), (101) font état d'altérations hépatiques au cours de traitements antituberculeux comprenant la Rifampicine. Tous s'accordent à penser que les altérations hépatiques surviennent au cours des deux premiers mois.(97)

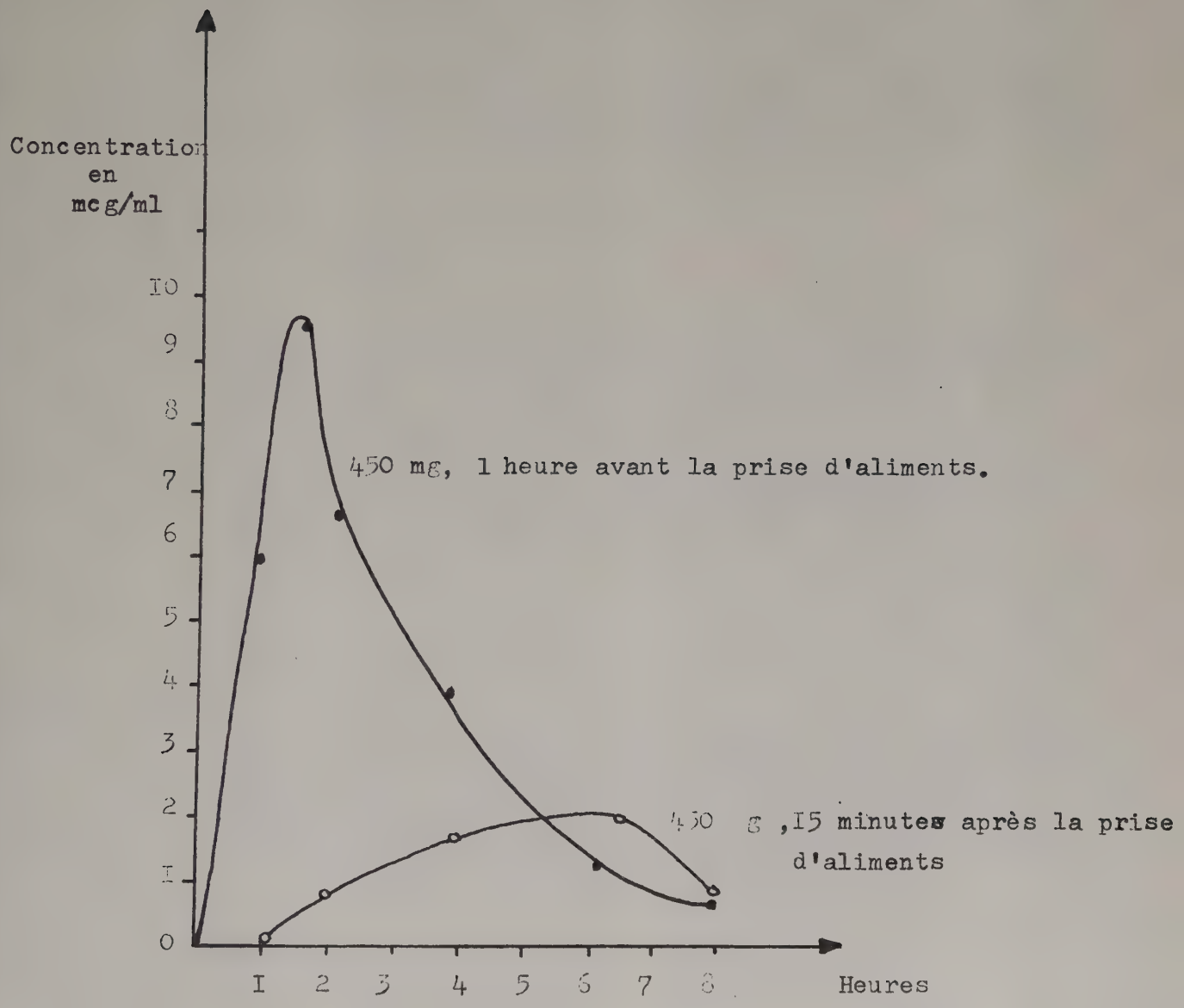
Les signes cliniques ou biologiques sont très variables allant d'une élévation isolée des transminases à l'ictère grave. Leur fréquence varie selon les séries, si elle est grande pour les altérations biologiques isolées, elle est extrêmement faible pour les ictères graves. Les avis divergent quant à la nature de l'atteinte hépatique et le mécanisme en cause. Il pourrait s'agir soit d'une toxicité propre à la Rifampicine et directement liée à la dose, soit d'une réaction globale de l'organisme

du type immuno allergique où les manifestations hépatiques ne sont qu'un des éléments.

Mais c'est surtout, l'association avec les autres antibiotiques qui est reconnue comme étant le facteur déterminant dans la genèse des altérations hépatiques. Prouvée expérimentalement, celle-ci semble l'être également chez l'homme. Parmi ces associations, la plus fréquemment incriminée est l'association INH, Rifampicine. Pour beaucoup (91) ce serait l'Isoniazide qui serait en cause, la Rifampicine ne jouant qu'un rôle d'adjuvant. Mais il est difficile, lors d'une chimiothérapie triple de faire la part de ce qui revient à chacun d'eux.

Il nous a semblé intéressant de rappeler les données actuellement connues sur cet antibiotique chez des sujets possédant une fonction rénale normale et de les confronter aux résultats que nous avons obtenus chez des sujets en insuffisance rénale chronique soumis à des séances d'hémodialyse.

Taux sériques de Rifampicine après administration orale, en fonction de l'alimentation (sujets témoins non insuffisants rénaux)



d'après RIESS (105)

RIFAMPICINE

II - RESULTATS

A. Mme Jeanine J... Cas I

Les jours sans dialyse

La courbe de l'évolution des concentrations sériques en fonction du temps a un aspect identique à celle qui a été déterminée chez les sujets témoins non insuffisants rénaux.

Pour une dose de 6,18 mg/kg :
le pic sérique.

Il est atteint plus précocement (I h30) que chez les témoins, qu'ils soient insuffisants rénaux ou non (tableau p. 100). Ceci témoigne d'une absorption gastro intestinale au moins aussi rapide que celle des sujets normaux.
La valeur de la concentration maximale mesurée avec Sarcinéa Lutea est inférieure à ce qui est retrouvé chez les non insuffisants rénaux par Wagner (3,8 mcg/ml) mais est de l'ordre de celle mise en évidence par Téti pour une dose double.

La demi-vie plasmatique

Elle est de 80 minutes, ce qui est très rapide en comparaison de tous les résultats connus chez les sujets témoins recevant une même dose (600 mg par 24 h). et ayant une fonction rénale normale. Mais très proche de celle observée chez les sujets témoins par Spring pour une même dose et également de la demi-vie notée par Tacquet en cas d'anurie.

Par conséquent

les jours sans dialyse, ni la demi-vie plasmatique, ni la concentration maximale (que ce soit sa hauteur ou sa valeur absolue), ne permettent de distinguer les résultats obtenus chez les insuffisants rénaux chroniques les jours sans dialyse, de ceux que l'on observe pour une même dose chez le sujet normal. Il n'y a pas de surdosage et par conséquent aucun risque de toxicité, tout au moins par ce mécanisme.

Les jours de dialyse

Les résultats des concentrations représentés graphiquement à l'aide d'une échelle semi-logarythmique se présentent comme une droite. On observe une rupture de pente survenant dans un cas à 4 h,30 , dans l'autre à 6 h IO. Cette cassure de la courbe ne s'observe pas dans l'étude que nous avons prise comme référence, elle n'est pas non plus retrouvée dans les autres cas que nous avons étudiés. Elle peut s'expliquer soit par un changement des paramètres de la dialyse, soit par la mise en action d'une autre voie métabolique.

Le pic sérique

Il survient précocement, quelle que soit la dose considérée, et toutes les concentrations maximales sont atteintes comme les jours sans dialyse 1h,30 après l'administration du médicament.

Sa valeur absolue varie avec la dose considérée. Pour une dose de 600 mg, soit 12,6 mg/kg, en une prise à jeun, elle atteint 19 mcg/ml. Ceci, en se référant au tableau p. 100, est à la fois une valeur élevée en comparaison de ce que l'on obtient chez le sujet ayant une fonction rénale normale et chez l'anurique. Cependant, il suffit de se référer aux valeurs obtenues par Verbist (1,57 à 24 mg/ml), et cela pour une dose de 600 mg chez les non insuffisants rénaux, pour être en droit de ne pas tenir compte de l'écart qui sépare nos résultats de ceux obtenus par les différents auteurs.

Pour une dose réduite de moitié, soit 300 mg (6,18 mg/kg), la hauteur du pic est nettement plus basse. Cette diminution est d'autant plus importante que le temps écoulé depuis le début du traitement est lui-même plus grand.

Il atteint 6,4 mcg/ml le 11ème jour
et 4,7 mcg/ml le 60ème jour

Les concentrations à la 3ème et à la 6ème heure.

D'une manière générale, et nous le retrouverons pour tous les dosages, la mesure effectuée à l'aide de Sarcina Lutea donne toujours des concentrations plus élevées que lorsque le Bacillus Brévis est utilisé. Cela tient, nous l'avons vu

à ce que Sarcina Lutea mesure à la fois la Rifampicine et son métabolite la Désacétyl Rifampicine. Cependant les courbes obtenues àvec ces deux germes tests sont strictement parallèles.

L'importance de la décroissance des concentrations plasmatiques entre la troisième et la sixième heure, varie, non seulement avec la dose, mais aussi avec le temps écoulé depuis le début du traitement.

La décroissance entre la 3ème et la 6ème heure est de :

43% pour une dose de 600 mg
80% " " 300 mg le 11ème jour du traitement
74% " " " 60ème " "

La demi-vie plasmatique

Elle semble dépendre de la dose administrée :
Pour 12,3 mg/kg elle est très longue, 250'
Pour une dose moitié moindre, elle varie de 70' à 90'
La décroissance avec la durée du traitement que l'on a notée pour les pics sériques, ne se retrouve pas pour la demi-vie. Celle qui correspond au 60ème jour du traitement est même supérieure à celle que l'on obtient le 11ème jour du traitement.

Incidence de l'hémodialyse

D'une manière générale, les concentrations présentes dans le liquide de dialyse sont extrêmement faibles, souvent nulles, et en tout cas trop faibles pour entraîner une variation significative de la demi-vie.

L'analyse des résultats obtenus chez cette malade met en évidence l'existence d'une relation entre la dose administrée et la concentration sérique qui en découle, et l'absence de reproductibilité des résultats d'un jour à l'autre.

L'insuffisance rénale n'entraîne aucune variation supplémentaire par rapport à celle retrouvée dans la littérature chez le sujet possédant une fonction rénale normale. L'hémodialyse n'est, elle, d'aucune efficacité dans l'épuration de cette drogue.

MADAME J CAS N° I

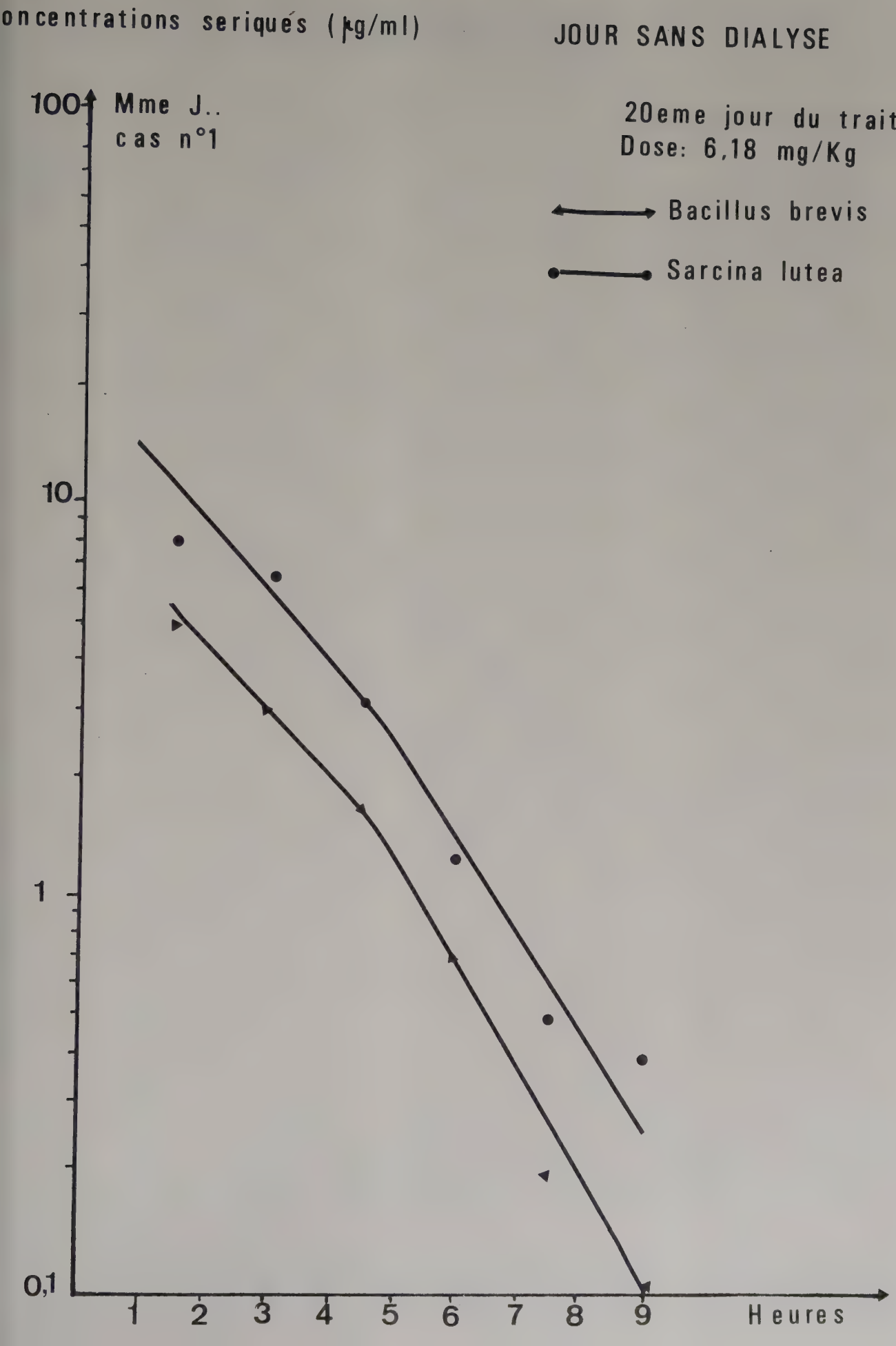
A. AU COURS D'UNE HEMODIALYSE

DOSE mg/kg	JOUR DE TRAITEMENT	HORAIRE	CONCENTRATION RIFAMPICINE mgc/ml				I/2 VIE en minutes
			Sérum		Liquide de dialyse		
			B.Brévis	B.Lutéa	B.Brévis	B. Lutéa	
12,36	7ème	3 H	I9		0,I4		250'
		6 H	12		0		
6,18	11ème	1 H 30	6,4	I0,8	0	0,12	70'
		3 H	3,5	8	0	0	
		4 H 30	2,5	5,4	0	0	
		6 H	0,7	2,7	0	0	
		7 H 30	0,5	1,2	0	0	
		9 H	0	0,5	0	0	
6,18	60ème	1 H 30	4,7	7,4	0,01	0,04	90'
		3 H	3	6	0,03	0,07	
		4 H 30	2,2	4,7	0,02	0,04	
		6 H	1,1	3,3	0	0,04	
		7 H 30	0,4	1,7	0	0	
		9 H	0,2	1	0	0	

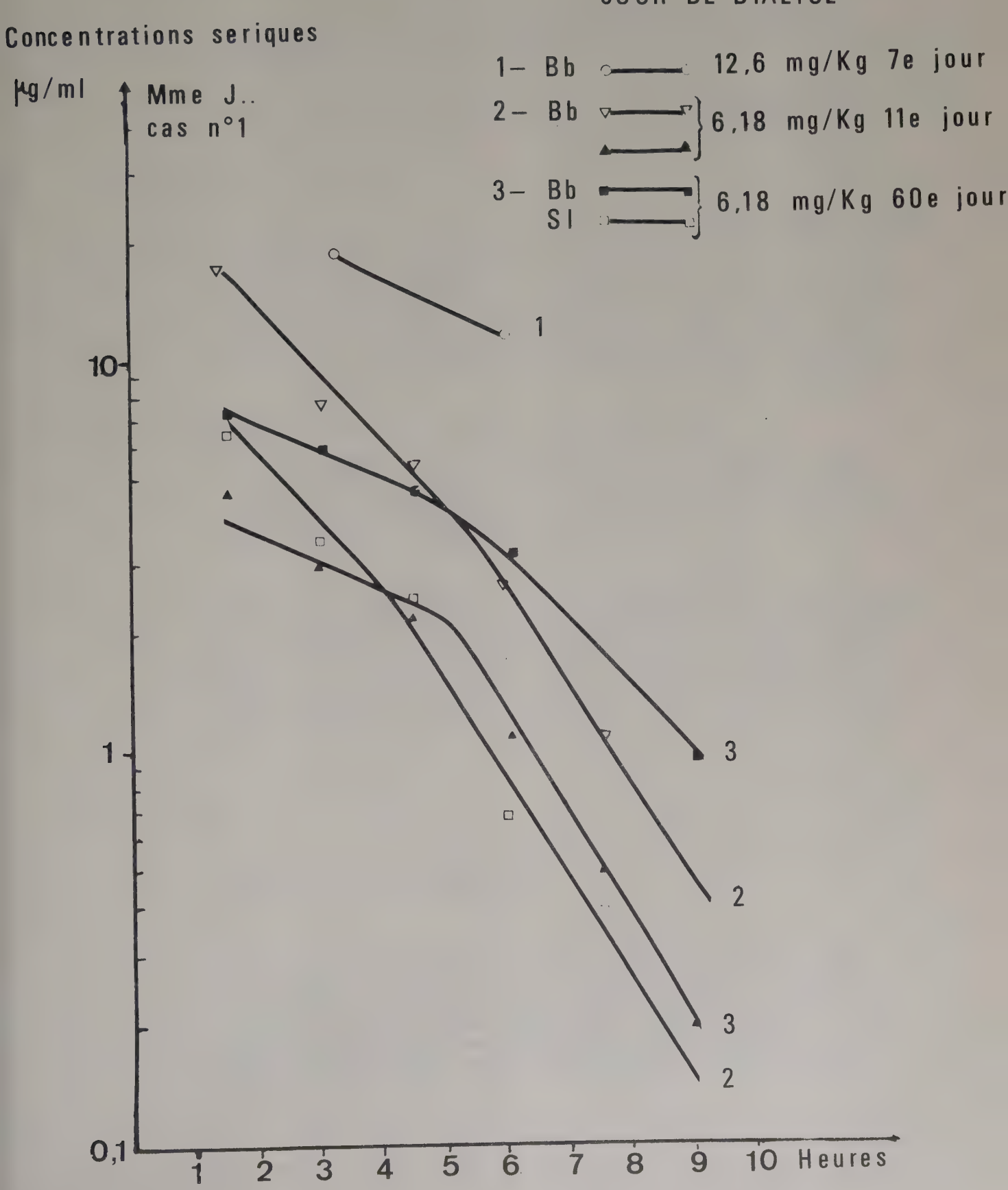
B. EN DEHORS D'UNE HEMODIALYSE

6,I8	20ème	I H 30	5	8			80'
		3 H	3	6,6			
		4 H 30	I,7	3,2			
		6 H	0,7	1,3			
		7 H 30	0,2	0,5			
		9 H	0,I	0,4			

RIFAMPICINE



RIFAMPICINE



b. Melle Lylia BOU... cas II

Les résultats des dosages pratiqués chez cette malade sont groupés dans le tableau p. 105.

Seul a été étudié le comportement au cours de l'hémodialyse

a. Le pic sérique.

Avec une dose de 300 mg (3,6 mg/kg). Il est atteint avant la troisième heure sa valeur est proche de celle que nous avions trouvée dans le cas précédent (3,5 mcg/ml)
Avec une dose de 600 mg (6,12 mg/kg) il est surprenant de constater que la concentration maximale est obtenue après la 5ème heure et que sa valeur des de 1,7 mcg/ml soit inférieure de moitié à la valeur obtenue pour une dose deux fois supérieure.

b. Les concentrations de la 3ème et de la 6ème heure

Pour une dose de 3,6 mg/kg la décroissance plasmatique entre ces deux prélèvements est de 33%, alors qu'avec une dose double (6,12 mg/kg) la décroissance est nulle, les concentrations étant égales à la 3ème et à la 6ème heure.

Nous avons été intrigués par ces résultats. Ce n'est que par un interrogatoire poussé de la malade que nous nous sommes aperçus que la Rifampicine n'avait pas été prise à jeun comme cela avait été prescrit mais au cours d'un repas. La simple confrontation des résultats obtenus avec la dose de 6,12 mg/kg, avec la courbe de la p. 96 montre que c'est bien cette erreur qui a été commise.

c. La demi-vie plasmatique

Avec 300 mg elle atteint 470'
Avec 600 mg elle atteint 300'

Ce que nous avons dit pour les concentrations à un horaire déterminé se retrouve pour la demi-vie, à savoir : La prise de Rifampicine, jointe à l'ingestion d'aliments, entraîne non seulement un retard dans l'apparition du pic qui est de moindre hauteur, mais aussi des concentrations plus élevées à des horaires plus tardifs et par conséquent une demi-vie plus longue.

d. Incidence de l'hémodialyse.

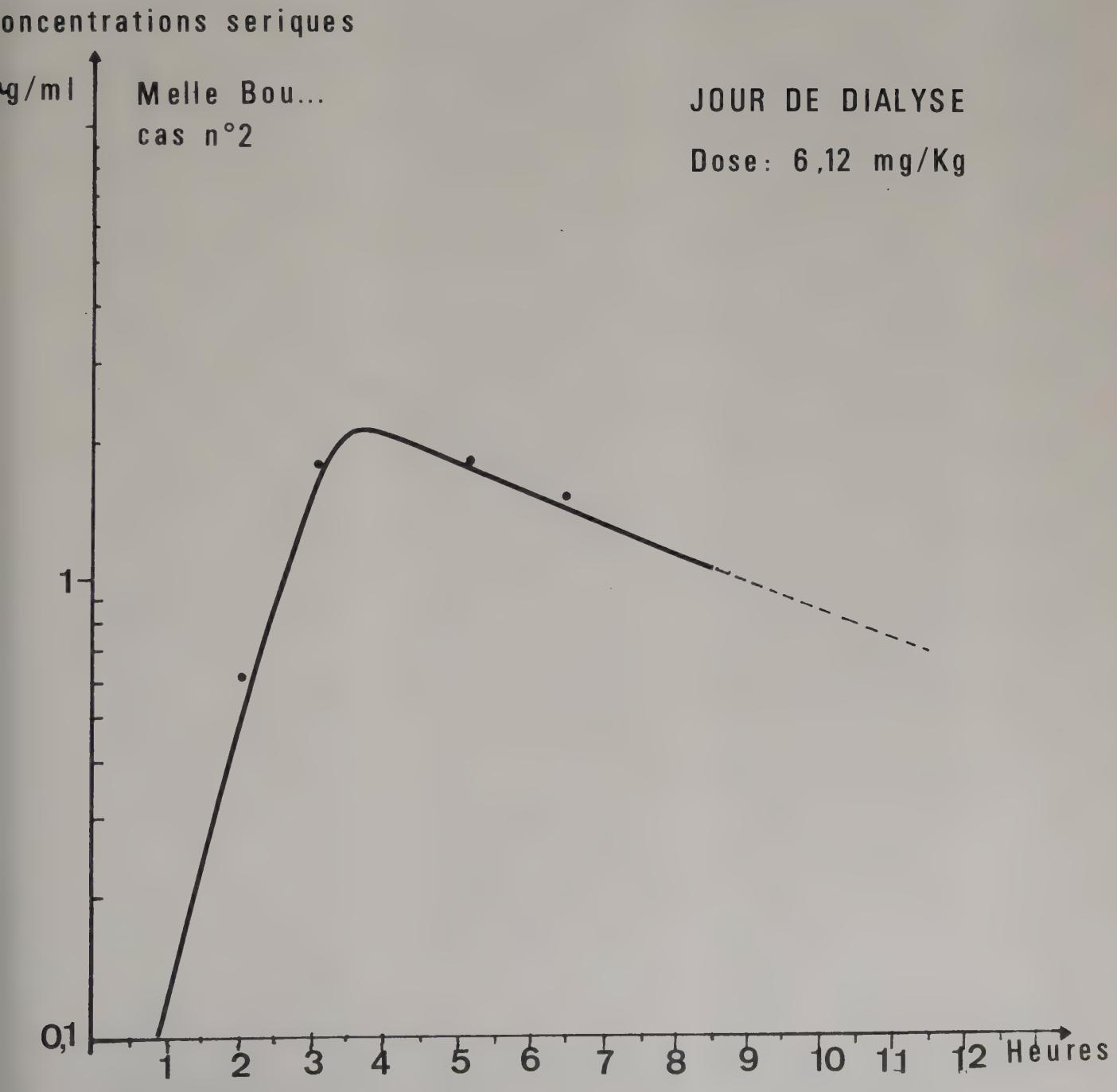
Les concentrations obtenues dans le liquide de dialyse en utilisant comme germe test le bacillus Brevis sont nulles. Les concentrations obtenues avec Sarcina Lutea sont insignifiantes, à la limite de la sensibilité de la méthode et doivent être négligées dans l'adaptation des posologies.

Melle BOU CAS N° 2

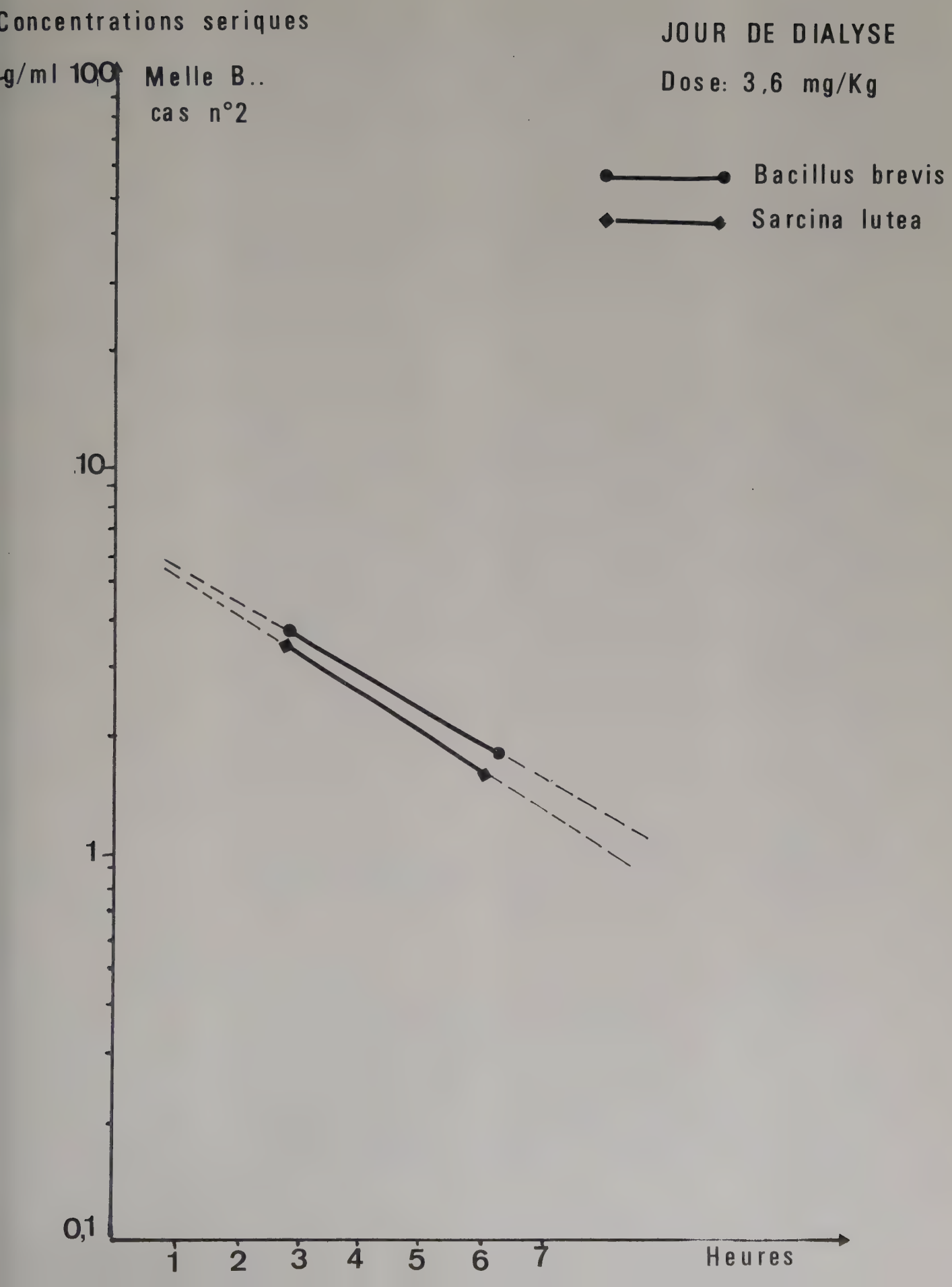
JOURS DE DIALYSE

DOSE mg/kg	JOUR de traitement	HORAIRE	CONCENTRATION DE RIFAMPICINE (mcg/ml				I/2 VIE en minutes
			SERUM		LIQUIDE DE DIALYSE		
			B.B.	S.L.	B.B.	S.L.	
3,6	2ème	3 H	3,6	3,3			
		6 H	1,9	1,6			150
6,12	15ème	1 H	0,09	0,07	0	0	
		2 H	0,60	0,54	0	0	
		3 H	I,8	I,5	0	0,05	240
		5 H IO	1,8	1,7	0	0,05	
		6 H 30	1,5	1,5	0	0	

RIFAMPICINE



RIFAMPICINE



C. Mr. Bou... Cas IV

Les jours sans dialyse

Le pic sérique

Il survient avant la 3ème heure, sa valeur est de l'ordre de celle observée pour une même dose chez les non insuffisants rénaux (tableau p. 109)

La demi-vie plasmatique

Elle est très brève (70'), ce qui peut surprendre dans la mesure où, les jours de dialyse elle atteint 180'. Si l'on suppose que l'action de l'hémodialyse est faible ou nulle on devrait obtenir une demi-vie égale ou supérieure à celle des jours de l'hémodialyse. Une telle différence n'est pas retrouvée par les différents auteurs (61), (62). Nous pouvons récuser une erreur au cours de la prise qui n'aurait pas eu lieu à jeun comme dans le cas précédent ; en effet, ici le niveau de la concentration maximale n'est pas diminué d'une manière significative. On peut supposer qu'une adaptation du métabolisme hépatique s'est produite, entraînant une dégradation plus rapide de la drogue. En faveur de cette hypothèse, plaide la survenue d'une telle demi-vie, une semaine après le début du traitement, ce qui correspond à l'intervalle de temps considéré comme nécessaire à l'adaptation du métabolisme enzymatique hépatique.

La concentration à la 12ème heure

Elle est très faible, par conséquent le maintien d'une concentration minimale inhibitrice, nécessite une nouvelle prise de 600 mg dès la 12ème heure.

Les jours de dialyse.

Nous ferons état de deux séries de résultats

a. L'une est intitulée : 1er jour (tableau p.103)
Il ne s'agit pas de la prise pour la première fois de Rifampicine mais de dosages effectués le premier jour d'un nouveau traitement par la Rifampicine qui a été

postérieur à celui qui fait l'objet de notre étude.

Ces précisions sont nécessaires dans la mesure où de nombreux auteurs font intervenir une modification des concentrations sériques en fonction du temps.

Ce jour-là :

Pour une dose de 10 mg/kg
- la concentration initiale est bien nulle,
- le pic sérique est atteint à la troisième heure, sa valeur est de 2,7 mcg/ml,
- la demi-vie est de 2h,40. Une demi-vie si courte justifie la prise de 600 mg douze heures après la première prise.

En effet, en prolongeant la courbe, on obtient une concentration à la 12ème heure qui est de 0,2 mcg/ml. Ce qui est très proche de la C.M.I. in vitro pour le staphylocoque. De même la concentration à la 15ème heure serait nulle.

Incidence de l'hémodialyse.

Elle est nulle, puisque toutes les recherches de Rifampicine dans le bain de dialyse ont été négatives.

Afin de calculer, la clearance éventuelle de la Rifampicine par le rein artificiel, des prélèvements ont été faits au niveau de la ligne artérielle et de la ligne veineuse du rein artificiel. La différence importante des concentrations, aussi bien à la 3ème heure qu'à la 6ème heure est due à l'hémoconcentration lors du passage à travers l'hémodialyseur.

b. L'autre correspond bien au deuxième jour du traitement initial

Par rapport aux dosages précédents et pour la même dose de IO mg/kg, on note :
- Une concentration initiale qui n'est pas nulle
- Un pic sérique dont l'horaire est plus tardif (4 h)
- Des concentrations sériques en fin de dialyse qui sont plus élevées.
  à la 6ème heure il persiste 3,8 mcg/ml
  à la 12ème heure il y aurait toujours 1,8 mcg/ml

- Une demi-vie sérique analogue au cas précédent.

Incidence de l'hémodialyse.

Dans ce cas particulier, les concentrations dans le liquide de dialyse ne sont pas nulles, mais leur valeur est si faible qu'il est possible de ne pas tenir compte de cette élimination, qui ne permet pas d'avoir une action suffisamment nette sur la décroissance plasmatique.

MR. BOU CAS N° IV

RIFAMPICINE

A. AU COURS D'UNE HEMODIALYSE

DOSE mg/kg	JOUR de Traitement	HORAIRE	CONCENTRATION DE RIFAMPICINE (mcg/ml				I/2 VIE en minutes
			SERUM		LIQUIDE DE DIALYSE		
			B.B.	S.L.	B.B.	S.L.	
IO toutes les 12 h	ler	1/2 H	0	0	0	0	180
		I H	0,84	1,16	0	0	
		3 H	Art.2,7	2,7	0	0	
			Vei.5,7	3,8			
		6 H	Art.I,I	1,4	0	0	
			Vei.I,2	I,8	0	0	
		7 H	0,9	1,25	0	0	
		8 H	0,46	0,64	0	0	
IO toutes les 12 h.	2ème	I/2 h	1,2	1,16	0	0	180
		I H	4,6	6,4	0	0	
		3 H	Art.7,2	9	0,I9	0,I6	
			Vei.II	13,5			
		4 H	11	12	0,11	0,10	
		6 H	7,5	8	0,07	0,06	
		8 H	3,8	5	0	0	

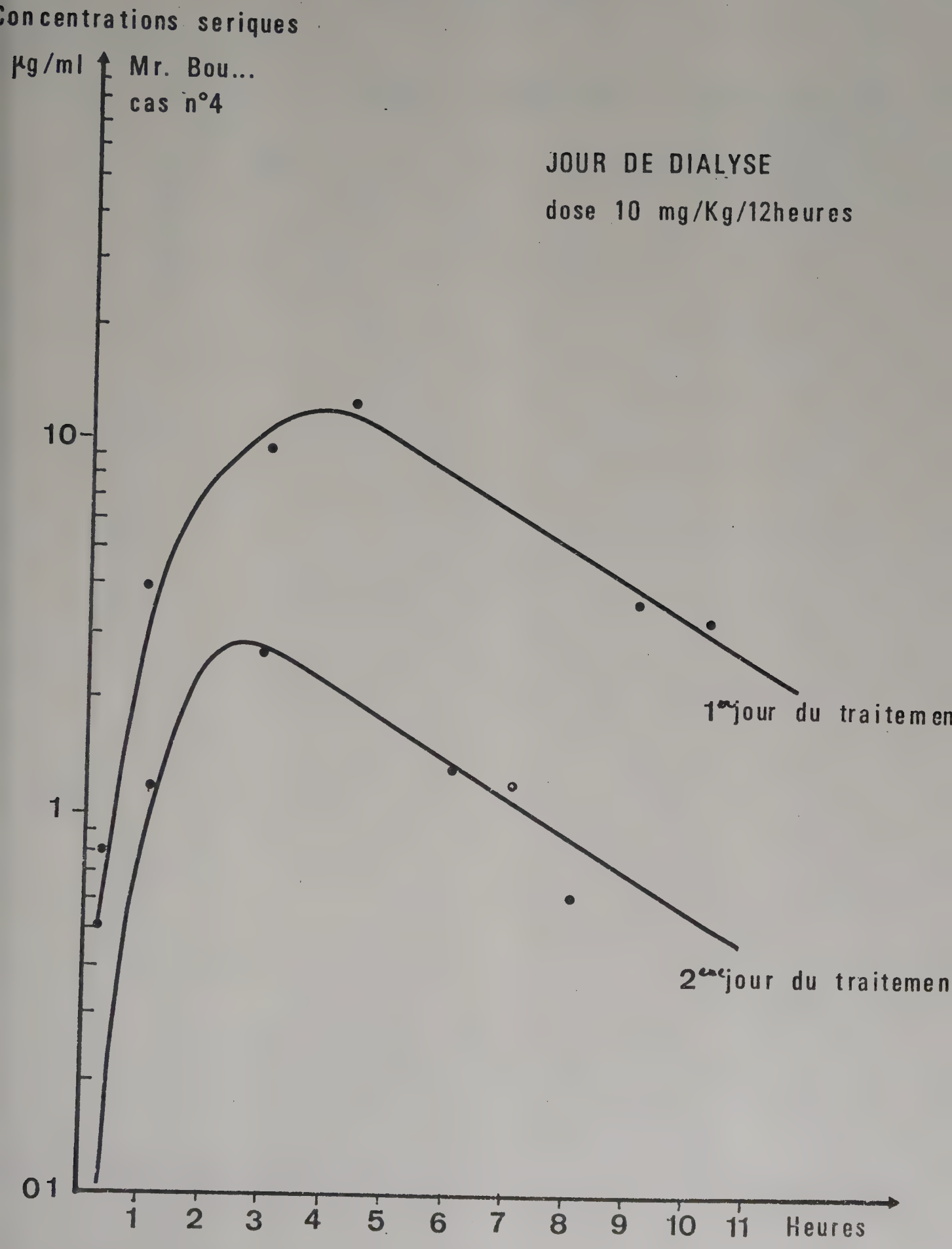
B. EN DEHORS D'UNE HEMODIALYSE

IO	6ème	0,05	0,06		70		
		1 H	3	2,8			
		3 H	5	5,5			
		6 H	0,65	0,90			
		12 H	0,03	0,05			

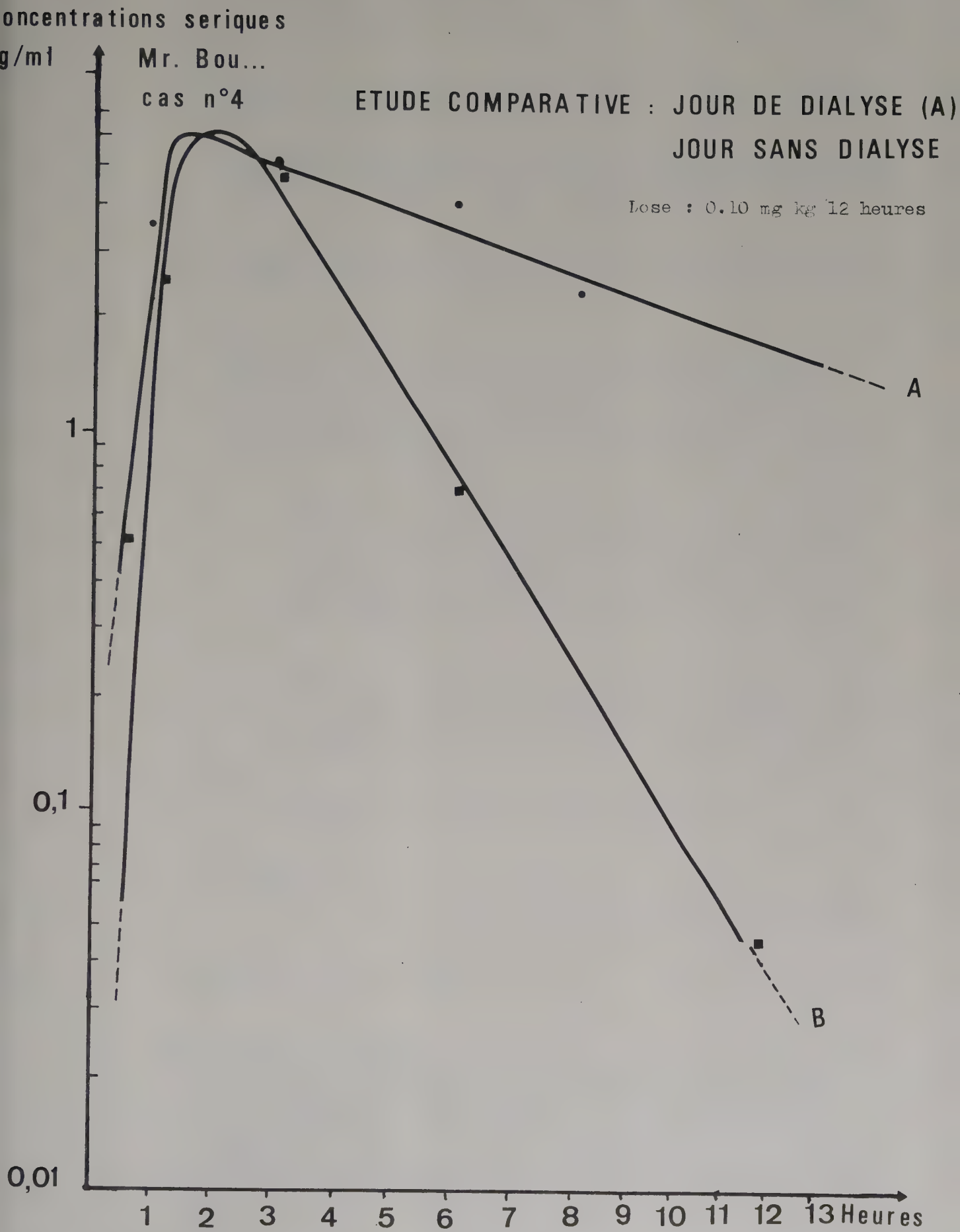
C. APRES LA FIN DE 1'HEMODIALYSE

	5ème	1 H 30	3,4	4			
		3 H	3	4			
		6 H	0,85	0,90			

RIFAMPICINE



RIFAMPICINE



D. Mr Messaoud ABD... cas V

Il fait partie du groupe de malades, qui bien que n'étant pas atteints de tuberculose ont été traités par la Rifampicine en raison d'une infection locale à staphylocoques.

Comme dans le cas précédent 600 mg de Rifampicine ont été administrés toutes les 12 heures.

Les dosages ont été pratiqués les seuls jours de dialyse. Plusieurs remarques sont nécessaires avant d'interpréter le résultat de ces dosages consignés dans le tableau p. 114. Les concentrations initiales ne sont pas nulles, celles obtenues avec Sarcina Lutea sont même très élevées (II mcg/ml) Cela peut s'expliquer :

1. Soit par la persistance dans le sérum de concentrations élevées de Céphalotine que recevait ce malade 48 heures avant le début du traitement par la Rifampicine, cet antibiotique étant actif sur le germe test utilisé. Cette hypothèse suppose une accumulation importante de cette drogue.

2. Soit la persistance d'un taux sérique élevé de désacétyl Rifampicine. En faveur de cette dernière hypothèse, on notera le maintien de concentrations sériques élevées à la 12ème heure (3,4 mcg/ml).

3. Soit par l'association des deux phénomènes.

Le pic sérique :
Sa valeur est très élevée (20 mcg/ml), son horaire est précoce.

La demi-vie :
Elle est lente (4 h,20)

Incidence de la dialyse.
Au cours de la dialyse, on a été surpris de constater, une coloration particulière du liquide de dialyse qui avait une teinte jaune clair inhabituelle. La recherche d'hématies a été négative, par contre, les concentrations de la Rifampicine retrouvées dans ce liquide ne sont pas négligeables. Il semble curieux qu'une substance dont le poids moléculaire est élevé (822) et qui est fortement liée aux protéines sériques (85%),

puisse traverser la membrane de Cuprophane en quantité suffisamment importante pour entraîner une modification de la coloration de ce liquide. Il est difficile d'expliquer un tel phénomène par une micro-rupture de la membrane très transitoire, puisque la recherche de sang faite au même moment a été négative.

On remarque que cette concentration très élevée dans le liquide de dialyse s'observe, alors que la concentration dans le sang est proche du pic. Celui-ci étant anormalement élevé pour une telle dose. A ce moment-là le gradient de concentration est à son maximum.

Donc dans ce cas particulier.

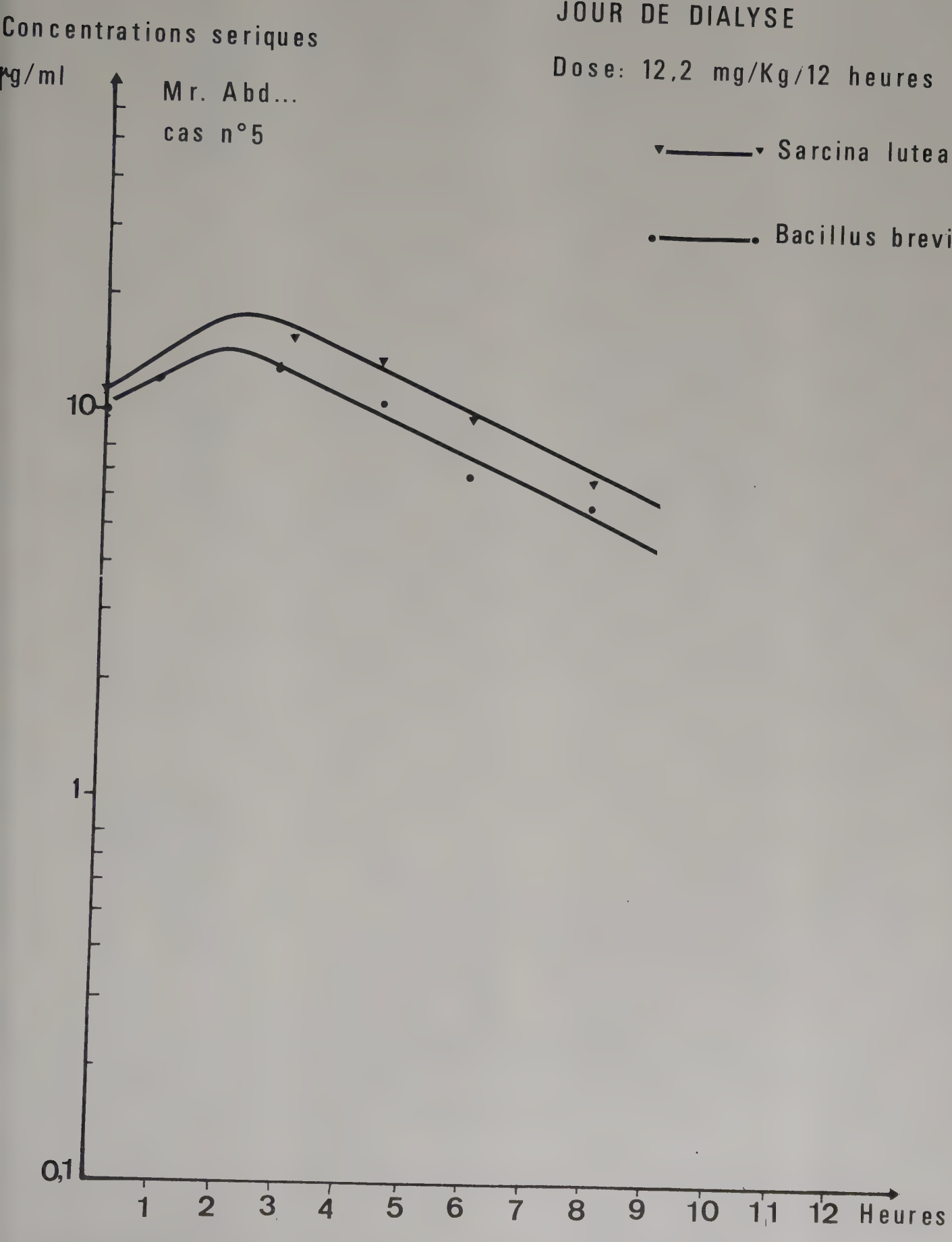
Les concentrations sériques très élevées, la demi-vie prolongée exposaient au risque d'un surdosage. L'intolérance clinique a d'ailleurs rendu nécessaire l'arrêt de ce traitement dès le deuxième jour.

Mr ABD cas n° 5 RIFAMPICINE

JOUR DE DIALYSE

DOSE mg/kg	JOUR de Traitement	HORAIRE	CONCENTRATION DE RIFAMPICINE (mcg/ml)				I/2 VIE
			SERUM		LIQUIDE DE DIALYSE		
			B.B.	S.L.	B.B.	S.L.	
12,2 x 2	2ème	0 H	I,8	11			
		I H			0,20	0,28	250'
		3 H	13	16	0	0,24	
		4 H 30	11	14	0,I8	0,28	
		6 H	7	10	0	0,20	
		8 H	5,8	6,8	0	1,1	

RIFAMPICINE



R I F A M P I C I N E

Réf.	Auteurs	Témoins non insuffisants rénaux			Dose mg	Insuffisants rénaux					
						Jours de dialyse			Jours sans dialyse		
		Pic sérique		I/2 vie en minutes		Pic sérique		I/2 vie	Pic sérique		I/2 Vie en minutes
		heure	valeur			heure	valeur		heure	valeur	
	TETI	3 H	8 mcg/ml	370'	600	I h	4 mcg/ml	180'	6 h	12 mcg/ml	180'
	TACQUET	3 h	I0 mcg/ml	I05'	600	I h30	13,6 mcg/ml	I03'	2 h	16 mcg/ml	85'
	SPRING				300			120'			130'
	VERBIST	Ih30 à 3h	I,57 à 24 mcg/ml		600						
	NOS RESULTATS				600	Ih85 (1h30 à 2h)	I0,7 mcg/ml (20 - 2,7)		3 h	+ de 5 mcg/ml	85'
					300	2hI0 (1h30 à 3h)	5,2 mcg/ml (6,4-3,6)		3 h	+ de 4 mcg/ml	80'

RIFAMPICINE

II - DISCUSSION

A. Les concentrations sériques

On retrouve la très grande variabilité

a. dans l'horaire du pic sérique

1. Les jours de dialyse : d'un sujet à l'autre (1 heure 30 à 3 heures) chez un même sujet d'un jour à l'autre.
Cependant l'amplitude des variations diffère d'un sujet à l'autre.
Mais les jours de dialyse l'horaire du pic reste dans les normes connues chez les sujets ayant une fonction rénale normale.

2. En dehors de la dialyse : les deux cas étudiés montrent un horaire ne différent pas sensiblement de celui obtenu au cours d'une dialyse.

Dans notre cas particulier il n'existe pas de différence importante de ce paramètre selon que le sujet soit ou non en hémodialyse.

b. Dans la valeur de la concentration maximale :

1 - Les jours de dialyse : Pour une dose globale de :

- 600 mg elles varient de 2,7 mcg/ml à 19 mcg/ml
- 300 mg elles varient de 3,6 mcg/ml à 6,4 mcg/ml

Pour une dose comprise entre I0 - 12,3 mg/kg; les valeurs obtenues s'échelonnent entre 19 mcg/ml et 3 mcg/ml.

2 - En dehors de la dialyse : les concentrations maximales sont remarquablement constantes : 5 mcg/ml.

c. Avec la durée du traitement

Chez le sujet possédant une fonction rénale normale les concentrations sériques mesurées à la 3ème et 6ème heures diminuent fortement au cours du premier mois de traitement. Cette diminution de l'ordre de 60% est plus nette si le germe test utilisé est le Bacilius Brevis. Dans notre observation, pour le cas n° I, alors que la dose administrée est la même, la chute des taux sériques entre le IIème jour du traitement et la fin du premier mois de traitement est très faible. Cette chute est plus nette lorsque les taux sériques sont mesurés avec Sarcinea Lutea.

On peut admettre comme hypothèse que chez ces sujets particuliers le métabolisme hépatique, voie principale de désintoxication du médicament, est mis en jeu plus précocement que chez le sujet à fonction rénale normale.

d. D'autre part les demi-vies sériques sont variables.

1. Au cours de la dialyse : Elles varient avec la dose. Ce phénomène est mis en évidence dans les cas n° I et n° II ; à une dose élevée correspond une prolongation importante de la demi-vie.

   Par contre, pour une même dose, la demi-vie ne varie pas chez un même sujet avec la durée du traitement (cas n° I et n° III)

2. En dehors de l'hémodialyse : on n'observe aucune différence notable des demi-vies pour une même dose par rapport à celles trouvées au cours de la dialyse (cas n° I et n° II). Donc l'hémodialyse n'affecte en rien la demi-vie sérique.

Cette très grande variabilité, nous la retrouvons dans la plus grande partie des travaux consacrés à l'étude métabolique de la Rifampicine. En effet, il suffit de comparer les valeurs obtenues par les différents auteurs que nous avons pris comme référence (tableau p. 116) pour constater l'importance de cette variation. Ainsi :

- pour une même dose la demi-vie, prise comme témoin chez les sujets possédant une fonction rénale normale, varie entre 105 minutes et 370 minutes selon que l'on prenne en considération les résultats de TETI ou ceux de TACQUET (68), (69).

- Toujours chez les sujets témoins non insuffisants rénaux, la valeur de la concentration maximale varie entre 8 et 10 mcg/ml. L'accord semble se faire sur l'horaire de cette concentration qui serait voisine de 3 heures.

Ces variations, bien qu'importantes, sont négligeables si, l'on considère l'intervalle dans lequel se situe la concentration maximale d'après VERBIST (53) et 1,57 mcg/ml à 24 mcg/ml.

Les résultats obtenus chez l'insuffisant rénal en dehors ou au cours de l'hémodialyse sont également variables, mais avec une moins grande amplitude. Selon l'auteur :

- les jours sans dialyse

La demi-vie est comprise entre 180 minutes et 85 minutes. Le pic sérique varie de 12 à 16 mcg/ml. Il survient plus précocement dans un cas, plus tardivement dans l'autre, que chez les témoins non insuffisants rénaux.

- Les jours de dialyse.

Là aussi la différence est très importante.
La demi-vie est comprise entre 180' et 103'
Le pic sérique varie de 4 à 13,6 mcg/ml, son horaire de 60' à 90'.

De telles variations rendent aléatoire toutes tentatives de comparaisons précises entre telle ou telle situation.

Cependant, à l'aide de nos quatre observations, il est possible de constater que :

Une augmentation de dose se traduit par des concentrations sériques plus élevées (cas I)

La diffusion et l'absorption sont rapides. La vitesse est de l'ordre de celle observée quel que soit le témoin considéré.

La hauteur du pic sérique est loin d'être proportionnelle à la dose, mais celui-ci semble dépendre de la durée du traitement. Plus le temps écoulé depuis son début est long, moins le pic est élové.

Les concentrations sont par contre considérablement modifiées si la prise de Rifampicine est contemporaine de celle des aliments.

La demi-vie des jours sans dialyse est, soit de l'ordre, soit plus brève que celle des autres dialyses. Cette dernière est elle-même comprise dans l'intervalle des demi-vies couramment retrouvés chez le sujet non insuffisant rénal.

B. Incidence de la dialyse.

Les concentrations retrouvées dans le liquide de la dialyse ont toujours été très basses. Nous tiendrons compte essentiellement des résultats obtenus avec Bacillus Brevis, sensible uniquement à la Rifampicine seule.

-Cas I : la concentration dans le liquide de dialyse était comprise entre 0 et 0,01

-Cas II : la concentration dans le liquide de dialyse était entre 0 et 0,19.

-Cas IV : la concentration dans le liquide de dialyse était entre 0 et 0,05.

-Le cas V est particulier : nous l'avons vu par probablement une rupture partielle en début de dialyse.

TETI a mis en évidence, in vitro, un passage important de cette substance à travers une membrane de Cuprophane.

Au cours d'une hémodialyse, la diffusion dans le liquide de dialyse était de l'ordre de 2% des concentrations sériques.

Dans notre étude les concentrations obtenues dans le liquide de dialyse ont été extrêmement faibles. Si nous avons constaté une diffusion de l'ordre de celle obtenue par TETI ; celle-ci intéressait uniquement le pic sérique et cela d'une manière inconstante. Ainsi le passage à travers la membrane ne doit pas intervenir dans l'étude de la décroissance plasmatique.

C. PAR CONSEQUENT :

L'insuffisance rénale terminale n'entraîne dans les conditions thérapeutiques habituelles aucune accumulation de la drogue dans l'organisme, bien que chez l'individu sain, l'élimination

urinaire soit de l'ordre de 20% de la dose ingérée.

La Rifampicine possède un métabolisme hépatique prépondérant. Il a été montré au cours d'études expérimentales effectuées chez l'animal binéphrectomisé qu'il existait une balance entre l'élimination rénale et l'élimination biliaire. L'absence d'une de ces deux voies d'élimination se traduirait par la simple augmentation de l'autre voie métabolique (70).

Cependant certains auteurs (61) pensent que l'administration d'une dose orale de 150 mg à 300 mg per os entraînerait une saturation des capacités métaboliques du foie et que toute augmentation de dose se traduirait alors par une augmentation des taux sériques.

Nos résultats, compte tenu de l'importance des variations des concentrations sériques, sont en parfait accord avec les résultats théoriques obtenus par REUBI (75), et ceux obtenus chez l'homme par SPRING et TACQUET, ainsi que par d'autres acteurs (60), (62), (63), (64).

INTERET PRATIQUE

Aucune modification des posologies couramment employées ni de l'intervalle entre les prises ne sont nécessaires chez les insuffisants rénaux chroniques en dehors ou pendant la dialyse. Cela dans la mesure où l'on est certain de l'intégrité des fonctions hépatiques.

Schématiquement, pour un traitement anti-tuberculeux, on prescrit la dose de I0 mg par kilo et par jour, en une seule prise le matin à jeun, associé à l'Ethambutol, tout au moins dans la première période du traitement.

Pour les infections à germes banaux, et en particulier pour les infections staphylococciques la dose de I0 mg par kilo toutes les 12 heures nous semble la mieux répondre aux impératifs d'un germe se multipliant très rapidement.

E T H A M B U T O L

L ' ETHAMBUTOL

A. GENERALITES

Ce dérivé de l'éthylène diamine (N n'di isopropyl éthylène diamine) à un poids moléculaire de 276,31 qui laisse supposer qu'un transfert de masse important à travers la membrane de Cuprophane au cours de l'hémodialyse.

a. Mode d'action :

L'Ethambutol agit comme enzyme inhibiteur bloquant la synthèse de l'ADN. Il reste sans effet sur les organismes ne se multipliant pas.

b. Activité.

Limitée aux Mycobactéries, elle n'intéresse pas les germes banaux comme le fait la Rifampicine.

c. Ethambutol et Tuberculose.

Son effet est essentiellement bactériostatique ; il n'y a pas de résistance croisée.

B. METABOLISME.

L'absorption gastro-intestinale est facile, le pic sérique est obtenu 2 à 4 heures après l'ingestion. Elle n'est que peu influencée par la prise simultanée d'aliments.

La diffusion est bonne, cependant dans les conditions thérapeutiques habituelles les concentrations obtenues dans le liquide céphalo-rachien sont très faibles.

Métabolisme intermédiaire : I0% de la dose ingérée métabolisée sous forme inactive.

Elimination : 20% sont éliminés dans les selles ; la plus grande partie (60 à 80%) est éliminée par voie rénale sous forme active (80). Cette élimination rénale se fait par filtration glomérulaire. Cependant STRAUSS (82) a montré que si une corrélation étroite entre la valeur de la filtration glomérulaire de cette substance et la clearance de la créatine existait bien, elle n'était pas linéaire. Cette élimination rénale prédominante fait classer par certains auteurs l'Ethambutol dans le groupe des drogues à ne pas administrer chez l'insuffisant rénal chronique (84).

C. CONCENTRATIONS SERIQUES

Nous prendrons comme étude de référence, les travaux de STRAUSS (81). Dans ceux-ci après l'administration orale de 25 mg/kilo per os, le pic sérique est atteint entre la 2ème et la 4ème heure, la concentration maximale est voisine de 2 mcg/ml, la concentration à la 10ème heure est de 0,4 mcg/ml. La demi-vie chez le sujet ayant des fonctions rénales normales est en moyenne de deux heures.

D. TOXICITE

a. Expérimentale.

Des manifestations toxiques ne se produisent que pour des doses 12 à 48 fois supérieures aux doses thérapeutiques habituelles chez l'homme.

b. En clinique

- les incidents :
  Ils sont souvent mineurs ne nécessitant par l'arrêt du traitement. GIBOUT (84) signale une élévation importante des transaminases et de l'acide urique au cours de traitement comportant cet antibiotique. Cela peut avoir une certaine importance chez l'insuffisant rénal.

- les accidents :
  Ils sont surtout oculaires et représentent le risque

essentiel de cette chimiothérapie, mais ils ne se produisent que pour des doses supérieures à 15 mg par kilo, disparaissant après arrêt de la drogue. Ces accidents sont signalés avec une plus grande fréquence chez l'insuffisant rénal.

RESULTATS

Nous n'avons eu à étudier qu'un seul cas de traitement par ETHAMBUTOL en association avec l'ISONIAZIDE.

Il est évident qu'à l'aide de ce seul cas nous ne pouvons en tirer aucune conclusion valable. C'est pourquoi il semble intéressant de comparer nos résultats parcellaires avec ceux que l'on trouve dans la littérature. Ce sont les travaux de STRAUSS et ERHARDT qui nous serviront de référence aussi bien en ce qui concerne les témoins possédant une fonction rénale normale, que pour le malade soumis à l'hémodialyse chronique.

Il est à souligner que le nombre de sujets pris comme témoins par ces auteurs est faible (II), et que le nombre de malades en hémodialyse qui ont fait l'objet de la même étude est également réduit.

Les concentrations sériques

a. Les jours de dialyse

Le pic sérique.

Son horaire varie avec la dose administrée (tableau p 122)

Pour une dose de 600 milligrammes (12,6 mcg/kilo) il est atteint au bout de 4 heures 30 après la prise, soit beaucoup plus tardivement que celui obtenu par STRAUSS, non seulement les jours de dialyse mais encore chez les sujets témoins non insuffisants rénaux.
Pour une dose de I000 milligrammes (20,7 mg/kilo) la valeur obtenue (3 heures);est très voisine de celle des témoins qui recevaient 25 mg/kilo.

La hauteur du pic est également différente. Pour une dose inférieure à celle qui a été administrée aux témoins 20 mg/kilo le pic sérique est de I0 mg/ml. La concentration maximale tenue chez les sujets témoins au cours d'une hémodialyse est toujours inférieure à 5 mcg/ml. La concentration la plus élevée chez les témoins sains est elle-même toujours inférieure à 7 mcg/ml. La moyenne des concentrations maximales est de l'ordre de 2 mcg/ml. Rappelons que

ces valeurs sont obtenues chez les témoins après la prise de 25 mg/kilo.
Par contre, avec une prise de 12,6 mg/kilo on obtient des chiffres analogues. La grande disparité entre nos résultats et ceux obtenus par l'équipe allemande peut être dûe en partie à une méthode de dosage différente. Leur méthode est physico-chimique, la nôtre est microbiologique.

La demi-vie.

Voir tableau.
Les résultats que nous avons obtenus les jours de dialyse sont très comparables à ceux que nous avons pris comme référence. Quelle que soit la dose utilisée la demi-vie obtenue est comprise entre 2 et 3 heures.

b. Les jours sans dialyse.
Nous ne possédons qu'une seule série de dosages.

Le pic sérique.

Est atteint en 2 heures 30. Sa valeur est de l'ordre de celle trouvée par STRAUSS.

La demi-vie.

Elle est plus surprenante (4 heures I0 mn.) Cette valeur est très faible par rapport aux 7 heures trouvées dans les mêmes circonstances au cours de l'étude de référence, faible également en comparaison de la demi-vie observée chez les sujets possédant une fonction rénale normale.

Il est peu vraisemblable qu'une substance dont l'élimination urinaire est très importante (80%) ait une demi-vie identique lorsque celle-ci est abolie. La demi-vie n'a été calculée qu'à l'aide de 2 prélèvements dont l'un a été pratiqué au voisinage de la concentration maximale, l'autre à un horaire relativement rapproché. Une très légère erreur à un moment quelconque, soit dans l'horaire du prélèvement, soit au cours de dosage a pu entraîner une variation très grande de la demi-vie obtenue. Ce sont donc les résultats de STRAUSS qui doivent servir de référence les jours sans dialyse.

Par ailleurs cette demi-vie a été obtenue non pas après la prise de 25 mg/kilo mais de 12 mg/kilo. La demi-vie étant chez le sujet normal indépendante des doses il semble ne pas en être de même chez le sujet en insuffisance rénale chronique.

ETHAMBUTOL

	Dose m/kg	En dehors de l'hémodialyse	Au cours de l'hémodialyse	SUJET NORMAL
STRAUSS	25	7 H I/4	2 H I/6	4 H I/6
NOS	14	3 H 40		
RESULTATS	20		2 H 40	
	12,6		2 H 50	

ETHAMBUTOL

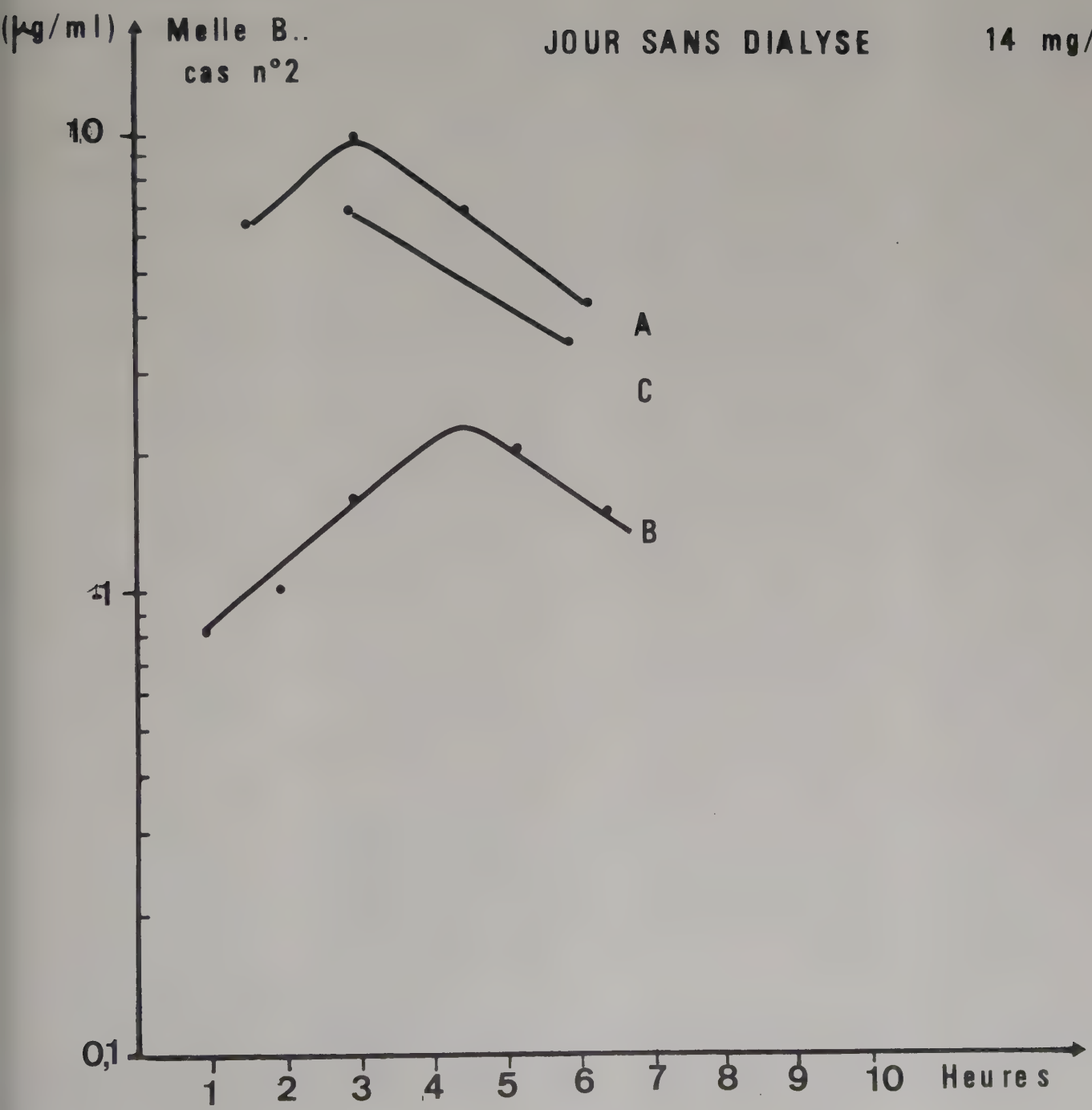
Doses

JOUR DE DIALYSE

20,7 mg/Kg

12,6 mg/Kg

JOUR SANS DIALYSE 14 mg/Kg



VI

TOLERANCE DU TRAITEMENT

Il nous a semblé arbitraire d'étudier la tolérance de chaque antibiotique séparément. En effet au cours d'une polychimiothérapie, il est difficile de mettre en évidence ce qui revient en propre à tel ou tel antibiotique. D'autre part, les malades que nous avons traités, n'appartiennent pas à un échantillonnage quelconque et il est nécessaire de distinguer ce qui peut être attribué à l'antibiothérapie, et ce qui fait partie des symptômes de l'insuffisance rénale chronique.

Un exemple suffit à montrer les difficultés qui peuvent se présenter : on sait que la survenue de polynévrite, est une complication fréquente des traitements par l'ISONIAZIDE, mais l'on sait aussi que la polynévrite est un des symptômes de l'insuffisance rénale chronique.

S'il est possible d'incriminer avec certitude un antibiotique déterminé, lorsqu'il a été prouvé par des dosages, que les concentrations sériques se situent très au-dessus de l'intervalle thérapeutique, cela est beaucoup plus difficile lorsque le niveau de concentrations se situe dans les limites de la normale. Dans ce dernier cas, une réaction individuelle, dont le mécanisme probable est immunologique peut parfois être mis en évidence par un test de transformation lymphoblastique. Mais seule une positivité franche permet de l'affirmer, et l'on sait que le TTL est d'interprétation difficile chez l'insuffisant rénal (87).

Au cours des séances d'hémodialyse l'administration de nombreux médicaments complique encore un peu plus le problème, et au cours de l'étude portant sur les concentrations sériques, il est nécessaire de tenir compte de l'interaction des différentes drogues entre elles.

Aussi pour limiter cette étude, nous n'avons étudié que trois sortes de complications qui correspondent à celles qui sont les plus fréquemment observées pour chaque antibiotique utilisé, chez les sujets non insuffisants rénaux.

- Les complications oculaires : qui font classiquement partie des effets de l'ETHAMBUTOL.
- les complications neurologiques, dont l'ISONIAZIDE est rendu le plus souvent responsable.
- les complications hépatiques, mises en évidence au cours des traitements par la RIFAMPICINE ou l'INH , administrés seul ou en association.

a. Les complications oculaires.

Dans le seul cas où l'ETHAMBUTOL a été prescrit en association à l'INH, les tests ophtalmologiques répétés tout au long du traitement n'ont jamais été modifiés. En particulier, aucune modification de la vision des couleurs, ni du fond d'oeil, ni du champ visuel.

b. Les complications neurologiques.

Dans les trois observations où l'isoniazide a été utilisée, dans un seul cas des troubles neurologiques sont survenus.

Nous avons signalé dans l'observation n° I, qu'un jour sans dialyse, alors que l'adaptation de la posologie n'avait pas encore été faite, et alors que la dose administrée était identique les jours de dialyse et les jours sans dialyse, étaient survenus des symptômes très évocateurs d'un surdosage en Isoniazide. Mais à aucun moment, il n'y eut de signes en faveur d'une polynévrite, et la vitesse de conduction nerveuse est restée identique tout au long du traitement.

L'existence de désorientation temporo spatiale, de fausses reconnaissances, ont pu faire incriminer l'Isoniazide pour plusieurs raisons :

- La concentration en INH actif mesurée un jour sans dialyse était à la troisième heure de 4 mcg/ml, soit très au-dessus de l'intervalle thérapeutique que nous avons défini précédemment comme devant être situé entre I et 2 mcg/ml.

- d'autre part, les troubles ont régressé, puis disparu après une courte période d'arrêt de la thérapeutique.

- enfin, la reprise du traitement après ajustement des doses de manière à ce que la concentration à la 3ème heure se situe dans le bon intervalle, n'a pas entraîné la réapparition des troubles.

Nous avons montré dans le chapitre consacré à l'INH, que tous les malades insuffisants rénaux chroniques se comportaient les jours sans dialyse comme des inactivateurs lents vis à vis de

cette drogue.

Nous pouvons cependant remarquer que, bien que tous dégradent lentement l'INH, les malades ne sont pas exposés au risque de surdosage de la même manière. Par conséquent, s'il est nécessaire de réduire les doses par rapport aux jours de dialyse et par rapport aux doses normalement administrées chez les non insuffisants rénaux, cela ne suffit pas pour mettre à l'abri d'un surdosage, et seuls des dosages sériques pourront permettre une thérapeutique adaptée.

c. Les complications hépatiques.

La fréquence avec laquelle sont observées de telles complications, chez les sujets non insuffisants rénaux au cours d'un traitement antituberculeux, varie selon les séries et les antibiotiques utilisés.

Si la Rifampicine seule a pu être mise en cause par certains, dont GUILLERMAND (106), l'isoniazide seule a été impliquée par SCHARER (92). L'Ethambutol lui, n'a jamais été cité comme pouvant entraîner des altérations hépatiques.

Par contre la plupart des auteurs (94) (95) (97) (99) s'accordent à penser que c'est l'association Isoniazide, Rifampicine qui serait le facteur déterminant.

La nature de l'atteinte hépatique varie également, allant d'une élévation isolée des transaminases à l'ictère grave mortel.

Le mécanisme par lequel agirait ces drogues est lui aussi discuté. Il s'agirait :

- soit d'une action purement toxique liée à la dose, puisque elle ne survient que pour des doses supérieures à I0/mg/kg/j

- soit d'une réaction de type immuno-allergique, où l'altération hépatique ne représente qu'un des éléments d'une atteinte diffuse de l'organisme. La posivité du T.T.L. est un argument en faveur d'un tel mécanisme. Mais l'on sait qu'un tel test est difficilement interprétable chez l'insuffisant rénal (87)

- Soit enfin, et cela a été signalé au cours d'études portant sur la Rifampicine, comme révélateur d'une affection hépatique, et notamment d'une hépatite virale passée inaperçue.

Nos malades au moment de la mise en route du traitement, étaient tous porteurs de l'antigène Australia, mais aucun ne présentait de manifestations cliniques d'hépatite virale. Les transaminases sériques avant tout traitement étaient dans les limites de la normale.

Dans le cas n° I.

Les dosages répétés des transaminases ont montré (tableau 129) qu'au cours de la chimiothérapie associant l'Isoniazide et la Rifampicine, il s'était produit une élévation nette du taux de ces enzymes qui étaient à un niveau normal avant tout traitement.

Cette augmentation s'est produite au cours du 4ème mois du traitement double, ce qui est plus tardif que les mêmes augmentations signalées chez les non insuffisants rénaux. En effet chez ces derniers, lorsqu'elle survient, elle se produit dans dix cas sur douze, entre le 6ème et le 12ème jour.

L'élévation est restée modérée, toujours inférieure à 500 unités. La suspension du traitement a été effectuée par prudence. Elle n'a pas entraîné une chute brutale des transaminases, et ce n'est que plus de deux semaines après l'arrêt de toutes chimiothérapies, qu'une tendance à la décroissance a eu lieu.

Une reprise du traitement étant devenue impérative, le choix des antibiotiques et leur rythme d'administration s'est alors posé.

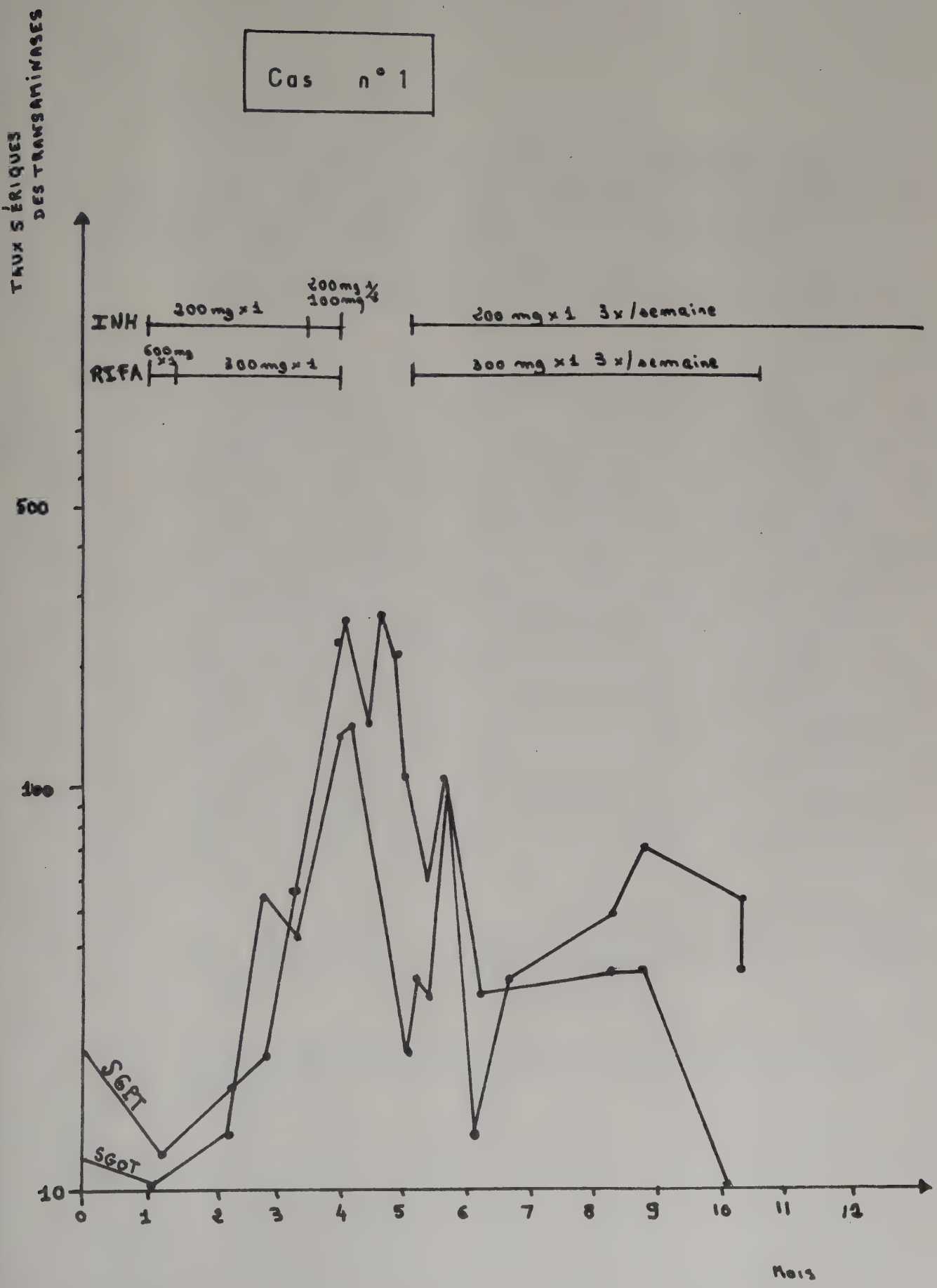
Il a été nécessaire pour cela de tenir compte :

- de l'atteinte hépatique cytolique initiale,
- de l'absence de normalisation hépatique,
- de la présence dans le sérum de l'antigène Australia,
- mais aussi de l'action certaine de l'INH et de la Rifampicine sur le bacille de KOCH, isolé chez cette malade, comme le confirmait l'antibiogramme.

Une reprise de la thérapeutique a été décidée, en conservant l'association initiale.

Si les mêmes doses étaient prescrites, leur administration était discontinue et n'avait lieu que les seuls jours de dialyse, soit trois fois par semaine. Cette reprise n'a pas empêché la poursuite de la décroissance des transaminases. Si une légère augmentation a été observée au bout de 15 jours, elle a été transitoire et peu élevée (fig.p.137) et les transaminases sont revenues progressivement à leur taux initial.

Evolution des transaminases Sériques



Dans le cas n° II

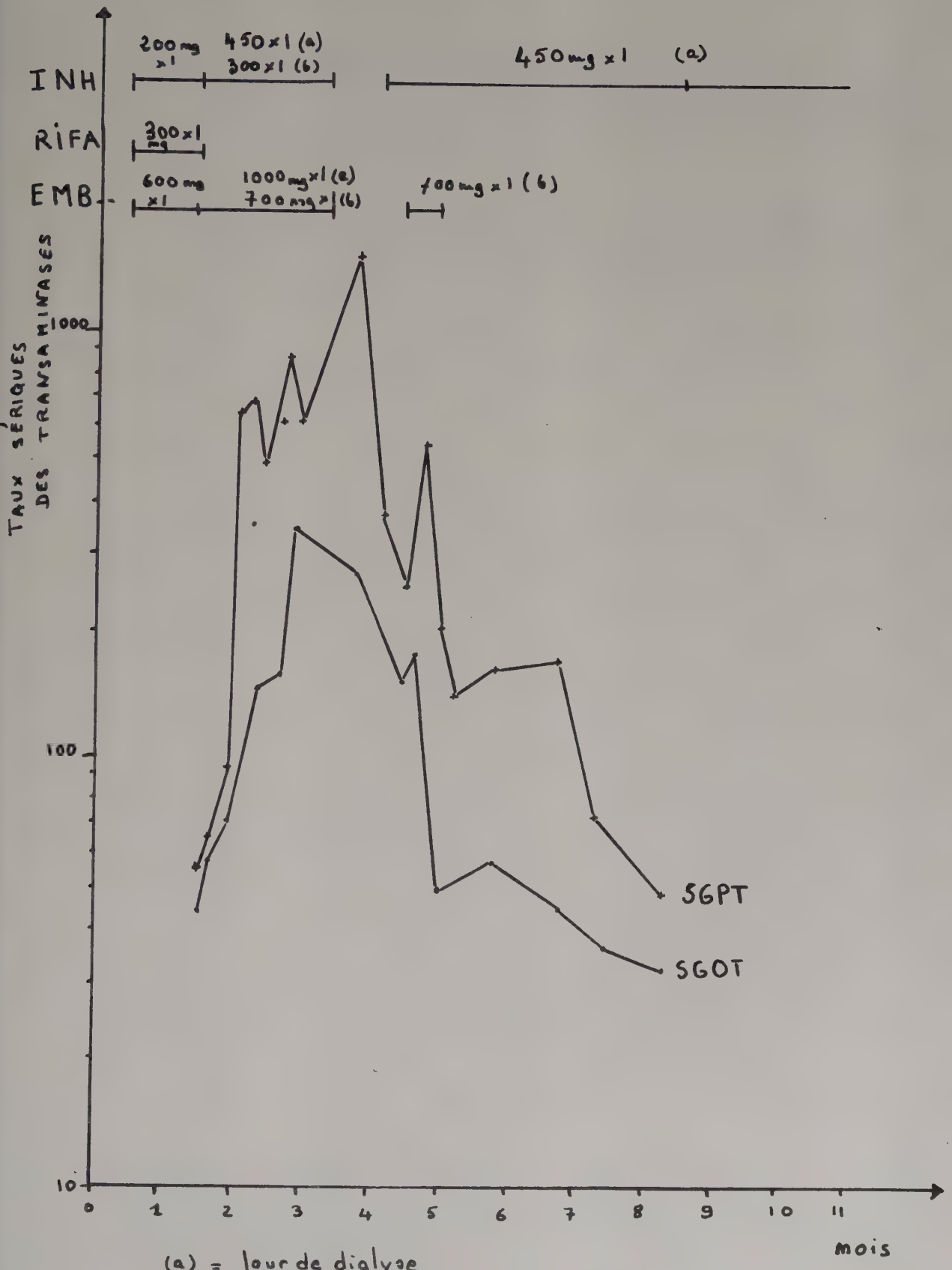
La chimiothérapie initiale était triple (INH, Ethambutol, Rifampicine). Comme dans le cas précédent, la malade était porteuse de l'antigène Australia et les transaminases avaient,avant tout traitement, une valeur normale (fig.I31). L'augmentation des transaminases portant aussi bien sur les S.G.O.T. que sur les S.G.P.T., débuta très tôt par rapport au cas précédent, (dès le premier mois du traitement), les valeurs atteintes furent très supérieures.

La Rifampicine étant souvent mise en cause, et la crainte de voir apparaître chez cette malade très fragile des complications hépatiques majeures , ont fait que la Rifampicine a été arrêtée alors que l'INH et l'Ethambutol étaient poursuivis. Après cette adaptation, loin de diminuer les tests de cytolyse hépatique se montrèrent de plus en plus altérés, les S.G.P.T. s'élevant à 1500 U.F.. L'apparition de signes cliniques pouvant évoquer une rétention biliaire et bien que les signes biologiques en faveur d'une cholestase soient absents, en particulier bilirubinémie normale, phosphatases alcalines normales, il a été décidé de suspendre provisoirement le traitement. Celui-ci n'a été repris que lorsque les transaminases eurent diminué sans toutefois atteindre des valeurs normales. Par prudence l'Isoniazide a été administré seul, puis l'Ethambutol lui a été rapidement associé. Aussitôt une nouvelle augmentation des transaminases s'est produite à des taux inférieurs à ceux précédemment observés mais, cependant suffisants pour se poser le problème de la poursuite de la thérapeutique sous cette forme. Le traitement a été une nouvelle fois adapté, l'INH qui était supposé être le responsable n'est plus prescrit que les seuls jours de dialyse soit trois fois par semaine, l'arrêt de l'Ethambutol est décidé.

Après cette adaptation les transaminases ont amorcé une très lente décroissance, et au bout de plusieurs mois elles n'avaient toujours pas atteint des chiffres normaux.

Il est à noter que Melle B..., qui était porteuse de l'antigène Australia au début du traitement, ne l'était plus cinq mois plus tard.

Cas II



(a) = Jour de dialyse

(b) = Jour sans dialyse.

Dans le cas N° 4

Il s'agit d'un cas particulier dans la mesure où la Rifampicine a été administrée seule et à la dose de IO mg/kg toutes les douze heures. D'autre part le traitement a été bref puisqu'il n'a duré que cinq jours.

Il n'a été constaté aucune élévation des transaminases, et la tolérance clinique a été parfaite, bien que ce malade soit lui aussi porteur de l'antigène Australia.

Dans le cas n° 5.

Un traitement identique au précédent n'a entraîné aucune altération des tests hépatiques. Il s'est accompagné de réactions violentes, à type de nausées, de vomissements, de diarrhée, mais aucun de ces phénomènes ne permet d'impliquer directement la Rifampicine. Ce malade présentait alors une septicémie à staphylocoque et il est difficile d'affirmer que celle-ci ne fut pas à l'origine de tels troubles.

Cependant les dosages sériques ont montré des concentrations à un niveau élevé et surtout l'existence d'un taux sérique important dix heures après la prise. Cela fait évoquer un surdosage, mais la réapparition de troubles similaires bien après l'arrêt de la Rifampicine ne permet pas de l'affirmer.

Par conséquent, au cours de cette étude les complications hépatiques sont survenues après une durée de traitement variable, dans un cas précocement (ler mois) dans l'autre tardivement (4ème mois).

Elles ne se sont produites que lorsque la Rifampicine était associée à l'INH.

Dans les deux cas les perturbations n'ont été que biologique, et l'augmentation des transaminases sériques est restée isolée.

Cette élévation a été transitoire regressant à l'arrêt du traitement. La reprise de l'Isoniazide dans les deux cas, et même dans un cas la reprise de l'association Rifampicine isoniazide n'a pas entraîné de nouvelles perturbations des tests hépatiques. Cependant il est à noter que le traitement, de continu était alors intermittent.

La survenue de complications hépatiques est attribuée selon les auteurs :

- soit à l'ISONIAZIDE

Aussi bien expérimentalement chez l'animal (MARCHE et coll). (94) qu'au cours de monothérapie chez l'homme (92), il a été démontré que l'Isoniazide pouvant être responsable d'hépatoxicité. Ainsi SCHARER,

étudiant l'élévation des transaminases au cours d'une étude portant sur un très grand nombre de sujets qui recevaient de l'INH au cours d'une monothérapie, a constaté une élévation isolée dans IO% des cas. Ces altérations étaient reversibles à l'arrêt du traitement et sa reprise n'entraînait pas de nouvelle augmentation.

Nos observations nous permettent également de penser que l'INH peut être impliqué dans l'augmentation des transaminases.

Si dans le cas n° I, il n'est pas possible de distinguer ce qui revient en propre à l'INH puisque la Rifampicine lui a toujours été associée, par contre, dans le cas n°2, l'abandon de la Rifampicine, n'a pas entraîné d'amélioration des tests hépatiques. La reprise de l'INH s'est traduite par une nouvelle augmentation des tests de cytolyse. L'Ethambutol qui lui était associé ne peut être mis en cause.

- Soit à la Rifampicine.

Si MORENE (94) a constaté un cas d'atteinte hépatique grave au cours d'une monothérapie par la Rifampicine, et si LESOBRE en a noté deux cas. Ils restent exceptionnels, et les études expérimentales chez l'animal ont confirmé l'absence de toute lésion hépatique histologique au cours de tels traitements. Certains ont même constaté une régression des lésions de stéatose hépatique chez les cirrhotiques traités par la Rifampicine. Dans les deux cas où nous avons utilisé la Rifampicine en monothérapie, il n'a été constaté aucune altération hépatique, clinique ou biologique. Mais il s'agit de deux traitements brefs inférieurs à huit jours. Les altérations hépatiques signalées chez les non insuffisants rénaux surviennent plus tardivement ; il n'est donc pas possible d'en déduire des conclusions valables, pour des sujets nécessitant une thérapeutique à long terme.

Mais c'est en fait l'association de la Rifampicine et de l'Isoniazide qui est le plus souvent mise en cause.
Cela est en parfait accord avec nos deux cas. La perturbation des tests hépatiques étant survenue alors que les deux antibiotiques étaient utilisés.

Le caractère particulier de l'infection tuberculeuse est parfois mis en cause.

On retrouvait avec une grande fréquence des altérations hépa-

tose, à l'examen anatomique systématique du foie de sujets atteints de tuberculose. Mais ce n'est que dans les cas de tuberculose grave avec dissémination importante qu'elles sont les plus fréquentes. Un tel mécanisme semble difficile à accepter ici, car l'atteinte tuberculeuse était discrète et l'atteinte hépatique était purement cytolique.

L'insuffisance rénale

Elle exposerait plus fréquemment à ce genre de complications, que chez les sujets possédant une fonction rénale normale.

Dans l'hypothèse où cette atteinte serait liée à la dose, cela signifierait que l'absence d'élimination rénale, entraînant une accumulation, exposerait à un plus grand risque d'atteinte hépatique.

La Rifampicine ne peut être impliquée dans la mesure où, comme nous l'avons montré, l'absence d'élimination rénale n'entraîne aucune modification du niveau des concentrations sériques par rapport au sujet normal.

L'isoniazide ne pouvait l'être que si l'adaptation des doses en fonction des possibilités d'élimination, n'était pas faite (diurèse résiduelle ou hémodialyse)

Par contre :

Si le mécanisme en cause est d'origine immuno allergique, il est peu vraisemblable que chez nos malades, dont les mécanismes de défense sont souvent diminués, une telle origine soit plus fréquente que chez les sujets témoins.

Certains, enfin, ont mis en cause le type métabolique de l'individu vis à vis de l'INH.

Si des auteurs (92) ont affirmé qu'au cours d'une chimiothérapie double associant l'Isoniazide et la Rifampicine, les complications hépatiques étaient d'autant plus fréquentes que le sujet inactivait plus lentement l'INH ; d'autres comme

SMITH (59) ont mis en évidence qu'au cours d'une même polychimiothérapie, la proportion de malades qui présentaient une augmentation isolée des transaminases, n'était pas plus importante dans le groupe des inactivateurs lents que dans celui des inactivateurs rapides.

Par contre, lorsque à la perturbation des tests de cytolyse hépatique était associée une augmentation de la bilirubinémie, la différence devenait plus significative, et c'est dans le groupe des inactivateurs lents que la fréquence était la plus grande.

Dans le cas particulier des insuffisants rénaux chroniques soumis à l'hémodialyse, la très grande fréquence de la présence de l'antigène Australia doit intervenir au cours de l'interprétation d'une telle augmentation des transaminases.

La Rifampicine et l'INH pourraient entraîner une aggravation ou une réapparition de l'atteinte hépatique. Si le facteur déclenchant de ces troubles est difficile à mettre en évidence, le mécanisme par lequel ils se produisent est lui aussi mystérieux.

La toxicité due à un surdosage ou un mécanisme d'origine immuno-allergique, dans nos deux cas, n'a pu être mis en évidence avec certitude.

Seule une étude portant sur un plus grand nombre de cas permettrait de préciser les différents facteurs que nous avons analysés.

C O N C L U S I O N S

Le traitement de la tuberculose est actuellement bien codifié chez les sujets possédant une fonction rénale normale. Dans la mesure où certaines règles de durée et d'association sont respectées il permet d'obtenir une guérison certaine.

Il n'existe dans la littérature que peu de données concernant le problème particulier de l'utilisation des antibiotiques anti-tuberculeux chez des malades insuffisants rénaux chroniques soumis à l'hémodialyse.

Notre travail a été consacré à l'étude de trois de ces antibiotiques anti-tuberculeux : l'ISONIAZIDE, LA RIFAMPICINE, l'ETHAMBUTOL. Ces antibiotiques ont été utilisés en association au cours du traitement de la tuberculose pulmonaire chez deux malades alors qu'ils étaient soumis à des séances d'hémodialyse du fait de leur insuffisance rénale chronique majeure.

LA RIFAMPICINE étant également très active sur certains germes banaux, nous avons joint à l'étude de ces deux cas, trois observations de malades insuffisants rénaux chroniques traités par hémodialyse périodique, auxquels cet antibiotique a été administré en raison d'une infection staphylococcique, afin de préciser son métabolisme.

Notre étude a porté sur :

. L'ISONIAZIDE.

On sait que l'ISONIAZIDE chez un sujet ayant des fonctions rénales normales, est inactivé principalement par acétylation. La vitesse de cette acétylation est fixe pour une personne donnée et variable selon les individus. Il existe deux groupes d'inactivateurs :

- celui des inactivateurs rapides dont la demi-vie est comprise entre 60 minutes et 90 minutes.
- celui des inactivateurs lents dont la demi-vie se situe

dans l'intervalle de II0 minutes à I70 minutes, avec des valeurs extrêmes parfois beaucoup plus élevées (500 minutes).

Ces considérations amènent à faire des dosages systématiques d'ISONIAZIDE actif chez le sujet ayant une fonction rénale normale. Ces dosages de type microbiologique par diffusion verticale sont pratiqués à des intervalles réguliers après la prise orale, mais deux horaires sont particuliers :

- à la 3ème heure, une concentration sérique en ISONIAZIDE actif comprise entre 1 mcg/ml et 2 mcg/ml représente le critère d'activité le plus couramment utilisé, et c'est également à la troisième heure que le coefficient d'inactivation est mesuré.

- à la 6ème heure, à l'aide du prélèvement précédent il est possible de calculer la demi-vie plasmatique, et par conséquent de déterminer le type métabolique du sujet.

Par ailleurs, son faible poids moléculaire (PM = 137) et la très petite fraction liée aux protéines sériques laissent prévoir un transfert de masse important à travers la membrane de Cuprophane au cours de l'hémodialyse.

Enfin, l'élimination urinaire qui atteint 80% chez les sujets à fonction rénale normale, laisse supposer qu'une adaptation des choses est nécessaire chez l'insuffisant rénal chronique.

Nous avons montré que :

- LES JOURS SANS DIALYSE (2 cas)

L'administration d'une dose identique à celle des jours de dialyse avait entraîné dans le cas I l'apparition de signes cliniques en faveur d'un surdosage par l'ISONIAZIDE ; celui-ci a été prouvé par l'existence d'une concentration en ISONIAZIDE actif à la troisième heure très supérieure à l'intervalle des concentrations prises comme référence.

Par contre, une diminution de moitié de la dose administrée a permis les jours de dialyse, dans nos deux cas, d'obtenir à la troisième heure des concentrations situées dans l'intervalle thérapeutique.

La demi-vie sérique, quel que soit le malade considéré, a une valeur augmentée par rapport à celle des jours de dialyse, elle est toujours supérieure à 90 minutes, ce qui correspond dans la classification utilisée chez les sujets non insuffisants rénaux à des inactivateurs lents.

En pratique, la dose nécessaire les jours sans dialyse est moitié moindre que celle des jours de dialyse. Cependant, le nombre réduit de cas étudiés ne permet pas de tirer de conclusions générales. Il est prudent de s'assurer de l'efficacité du traitement par la simple mesure de la concentration sérique d'ISONIAZIDE actif, trois heures après la prise du médicament.

- LES JOURS DE DIALYSE (3 cas)

Comme chez le sujet normal, il existe une variation très importante des différents paramètres sériques pour une même dose selon les individus. Ainsi, pour obtenir une concentration sérique d'ISONIAZIDE actif qui soit comprise dans l'intervalle thérapeutique de 1 mcg/ml , les doses devant être administrées varient selon les malades de 4,1 mg/kg à I0,8 mg/kg.

Par contre, pour une dose déterminée et pour un malade donné les résultats obtenus les jours de dialyse restent parfaitement reproductibles. Il n'y a pas en particulier de variations avec la durée du traitement ; ainsi dans le cas I -

pour une dose de 4,12 mg/kg la concentration à la 3ème heure en INH actif est de 1,9 mcg/ml le premier jour du traitement, elle est de I,46 mcg/ml le 60ème jour.

dans le cas II -

pour une dose de 9,5 mg/kg la concentration à la 3ème heure est de 2 mcg/ml le premier jour du traitement, elle est de 1,90 mcg/ml le 7ème jour.

La demi-vie sérique varie d'une manière importante dans nos 3 cas. Elle atteint 240 minutes dans le cas I, 90 minutes dans le cas II et 60 minutes dans le cas III. A une augmentation de la dose administrée ne correspond pas une demi-vie plus prolongée, puisque la valeur la plus brève (60 minutes) est obtenue pour la dose la plus forte I0 mg/kg ; alors que la demi-vie la plus longue (260 minutes) est, elle, obtenue pour la dose la plus faible 4 mg/kg.

L'action de la dialyse est prouvée par la diminution importante de la demi-vie plasmatique entre les jours sans dialyse et les jours de dialyse, sa diminution est de l'ordre de 50%.

Nous pensons que c'est au cours de l'hémodialyse, alors que le métabolisme de l'INH se rapproche le;plus de celui des sujets possédant une fonction rénale normale, qu'il est possible de différencier le type d'inactivation caractérisant les différents malades.

Il serait surprenant que les variations que nous avons constatées d'un malade à un autre, ne soient dues qu'à un changement des conditions de la dialyse. La reproductibilité des résultats obtenus chez un même malade est un argument en faveur de cette hypothèse. Cependant il n'est pas certain que les deux groupes d'inactivateurs tels qu'ils ont été définis chez les sujets possédant une fonction rénale normale soient les mêmes chez les malades anuriques soumis à l'hémodialyse. La détermination de deux nouveaux groupes reste à faire, elle ne peut l'être que si les malades sont soumis à des conditions identiques d'hémodialyse.

L'indice d'inactivation à la troisième heure qui, chez un sujet normal permet de déterminer à l'aide d'un seul prélèvement les constantes métaboliques du sujet et d'adapter la dose, a été étudié.

Cet indice est particulièrement utile chez les malades dont l'hématocrite est souvent très bas. Or, pour appliquer ce coefficient il était nécessaire de démontrer qu'il existait une relation étroite entre cet indice et la demi-vie ; une telle relation n'a pu être mise en évidence dans les trois cas étudiés. Si l'on désire déterminer le type métabolique deux prélèvements à 3 heures d'intervalle restent nécessaires.

En pratique, on administre une dose de 200 milligrammes d'ISONIAZIDE per os au début de la dialyse. Des prélèvements sanguins sont effectués à la 3ème heure et à la 6ème heure. La concentration sérique à la 3ème heure doit être comprise entre 1 mcg/ml et 2 mcg/ml. Si la valeur obtenue est en dehors de cet intervalle, il est nécessaire d'ajuster la dose et de pratiquer de nouveaux dosages. La concentration de la 6ème heure permet la détermination de la demi-vie sérique qui caractérise la capacité totale d'épuration due au métabolisme extra-rénal et à la quantité éliminée par le rein artificiel.

. LA RIFAMPICINE

Le poids moléculaire élevé de la Rifampicine (PM = 822), une fraction importante liée aux protéines sériques (80%), sont autant de facteurs qui laissaient prévoir un transfert de masse peu important à travers la membrane de Cuprophane.

Par ailleurs, un métabolisme essentiellement hépatique, aboutissant à la formation d'un dérivé acétylé peu actif sur les bacilles de Koch, une élimination urinaire inférieure à 20% faisaient penser que les variations des concentrations plasmatiques devraient être de l'ordre de celles trouvées chez les individus non insuffisants rénaux.

Nous avons montré que :

LES JOURS SANS DIALYSE (3 cas)

Il n'existe aucune différence significative entre les résultats obtenus les jours sans dialyse et les jours de dialyse. En particulier, la demi-vie sérique est identique quelque soit le jour considéré, à condition qu'une même dose soit administrée.

LES JOURS DE DIALYSE (5 cas)

Pour une dose déterminée et cela comme chez les sujets témoins, il existe des très grandes variations des concentrations sériques à une heure déterminée, non seulement d'un individu à l'autre, mais encore chez un même sujet en fonction de la durée du traitement ou de la prise simultanée d'aliments.

La comparaison de ces résultats avec ceux obtenus par différents auteurs chez des sujets possédant une fonction rénale normale, ne montre pas de différence significative, si l'on tient compte de la grande dispersion des résultats obtenus.

L'existence de concentrations très faibles de cet antibiotique dans le liquide de dialyse, l'absence de variations significatives de concentrations sériques obtenues les jours de dialyse et les jours sans dialyse, sont les témoins d'une résistance élevée de la membrane de Cuprophane au transfert de cet antibiotique.

En pratique, les doses administrées chez l'insuffisant rénal chronique dialysé ou non, ne doivent pas différer de celles couramment prescrites chez l'individu possédant une fonction rénale normale, soit 10 mg/kg en une prise le matin à jeûn.

Dans le cas particulier du traitement des infections à germes banaux que nous avons citées, la dose de 10 mg/kg doit être prescrite toutes les douze heures, afin de tenir compte de la multiplication très rapide de ces germes.

Si tel est le traitement schématique, nous avons montré que ce n'est pas l'absence d'élimination rénale qui est le facteur limitatif à l'emploi de cet antibiotique, mais bien la fragilité hépatique de ces malades. En effet, celle-ci est fréquente au cours de l'insuffisance rénale chronique et bien souvent, secondaire à une hépatite virale à laquelle ces malades sont très exposés.

Il est donc prudent chez les insuffisants rénaux chroniques de pratiquer une étude complète des fonctions hépatiques et une recherche de l'antigène Australia avant tout traitement.

Des tests hépatiques normaux et une recherche positive de l'antigène Australia ne doivent cependant pas faire exclure la RIFAMPICINE du traitement anti-tuberculeux. Dans ce cas, il est préférable de commencer le traitement avec une dose de Rifampicine réduite de moitié, et de pratiquer une surveillance étroite clinique et biologique.

.L'ETHAMBUTOL

Il est impossible à l'aide de l'unique série de dosages pratiqués de déterminer la conduite générale à tenir lors de l'utilisation de cet antibiotique chez les insuffisants rénaux chroniques.

Cependant, nous savons qu'il s'agit d'une molécule dont le poids moléculaire est de 276, et qui est éliminé essentiellement sous forme active par voie rénale (60 à 80% de la quantité administrée).

Nous avons montré que :

LES JOURS SANS DIALYSE (cas II).

Le résultat obtenu diffère de ceux trouvés par STRAUSS. Si dans notre observation la demi-vie est plus longue les jours de dialyse (3 heures I0) que les jours sans dialyse (2 heures I0), elle l'est dans une proportion bien moindre que dans l'étude de référence où elle atteint en effet 7 heures I5.

LES JOURS DE DIALYSE

Quelle que soit la dose utilisée la valeur de la demi-vie (2 heures I0 minutes) est comparable à celle obtenue dans une plus grande série dans les mêmes circonstances (2 heures I0 minutes), mais plus brève que celle observée chez des sujets possédant une fonction rénale normale (4 heures 10 minutes) il est nécessaire comme pour l'ISONIAZIDE, d'effectuer une série de dosages pour déterminer dans les conditions particulières de l'hémodialyse, la dose nécessaire à l'obtention de concentrations sériques dans l'intervalle thérapeutique (2 mcg/ml à 5 mcg/ml).

L'hémodialyse entraîne une diminution importante de la demi-vie, pour cet antibiotique, si l'on compare les résultats obtenus les jours sans dialyse et les jours de dialyse. Selon STRAUSS il semblerait que la dialyse aurait une épuration supérieure à celle du rein normal dans le même intervalle de temps. En pratique, alors que STRAUSS conseille la prise de 23 mg/kg les jours de dialyse et 12 mg/kg les jours sans dialyse, nous pensons qu'une dose de 15 mg/kg doit être suffisante les jours de dialyse. Quant aux jours sans dialyse une dose moindre est certainement nécessaire.

. TOLERANCE DU TRAITEMENT ANTI TUBERCULEUX CHEZ LES HEMODIALYSES CHRONIQUES.

Elle fait l'objet d'une étude séparée. Il est en effet difficile au cours d'une chimiothérapie triple de faire la part de ce qui revient en propre à tel ou tel antibiotique lorsque surviennent des réactions d'intolérance. Deux types de complications ont été observés:

- des complications neurologiques associant une désorientation temporo-spatiale et de fausses reconnaissances. Les déterminations

du taux sérique d'ISONIAZIDE ont montré qu'il s'agissait d'un surdosage dû à l'emploi d'une même dose les jours sans dialyse et les jours de dialyse. Tous ces signes ont disparu après ajustement des doses les jours sans dialyse.

- Des complications hépatiques. C'est l'apparition d'altérations hépatiques cytolitiques qui a posé le plus de problèmes au cours de ces traitements. Dans certains cas il a été nécessaire d'interrompre le traitement, dans d'autres la reprise progressive a pu avoir lieu, bien que les tests hépatiques de citolyse ne soient pas encore normalisés. Il a été impossible d'incriminer un antibiotique particulier dans la survenue de telles altérations.

Bien que le rôle de la RIFAMPICINE puisse être soupçonné, celui de l'ISONIAZIDE ne peut être écarté.

Au cours de cette étude il semble que ce soit l'association de ces deux antibiotiques qui ait pu potentialiser leur effet toxique.

L'absence d'élimination urinaire, et la fréquence de l'hépatite virale chez les insuffisants rénaux chroniques soumis à l'hémodialyse font que ces malades sont particulièrement exposés aux complications hépatiques connues dans la littérature, chez les non insuffisants rénaux.

Il est cependant difficile de ne pas faire bénéficier ces malades d'une thérapeutique particulièrement efficace. Pour prévenir la survenue de complications, la mise en oeuvre de ce traitement impose une surveillance très stricte aussi bien clinique que biologique, et un ajustement des doses en tenant compte des jours avec ou sans hémodialyse.

CONCLUSION.

Des trois antibiotiques que nous avons utilisés, deux d'entre eux, l'ISONIAZIDE et l'ETHAMBUTOL, ont un transfert de masse important à travers la membrane de Cuprophane au cours de la séance d'hémodialyse, ce qui entraîne une variation importante des concentrations sériques les jours de dialyse par rapport aux jours sans dialyse.

L'adaptation de la posologie pour ces deux antibiotiques ne

peut être faite qu'à l'aide de dosages sériques dans les différentes situations (jours de dialyse et jours sans dialyse).

Par contre, la membrane de Cuprophane offre une grande résistance au transfert de masse de la RIFAMPICINE, l'épuration extra-rénale n'a donc que peu ou pas d'influence sur la variation des concentrations plasmatiques.

Les doses nécessaires sont identiques chez les sujets témoins, non insuffisants rénaux et chez les insuffisants rénaux chroniques, que ce soit au cours d'une hémodialyse ou non. Pour cet antibiotique, ce n'est pas l'absence de fonctions rénales qui limite son emploi, mais la possibilité de survenue de complications hépatiques graves.

-:-

Vu :

Le Président :

Signé : J. CROSNIER

Vu :

Le Doyen :

Signé : H. JEROME

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : R. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

I. W.J. KOLFF and H.T.J. BERK
The artificial Kidney : a dialyzer with great area
Acta Med. Scand, 117, 121 - 1944

2. B.H. SCRIBNER, J.E.Z. CANER, R. BURI and W. QUINTON
The technic of continious hemodialysis
Trans. Amer. Soc. Artif.Int.Organs, 6.88, 1960

3. H. COUDREAU
Epidémiologie de la Tuberculose,
La Tuberculose, Collect.Lepetit, 1, P.31, 1971

4. N.K. MAN, J. CROSNIER
Evolution technique de l'hémodialyse
Communication présentée à la Société Médicale
des Hôpitaux de Paris, séance du 17 Novembre 1972.

HISTORIQUE

5. BURTON, A. WAISBREN and GLICK,D.
Effect of Aureomycin on heparin concentration and clotting time of human blood.
Proc. Soc. Exp. Med, 75, 476 - 477 , (1950).

6. RUSSEL, M. NELSON, C. CORDON. FRANCK.
The anti heparin properties of the antihistamines tranquiliz and certain antibiotics.
Surg. Forum, 9, 146 - 150, (1958)

7. CALVIN, M. KUNIN, MD. FINLAND, M.
Restrictions imposed on antibiotic therapy by renal failure.
A.M.A, 104, pp 204-224, (1959)

8. CALVIN, M. KUNIN, MD, FINLAND, M.
Persistance of antibiotics in blood of patients with acute renal failure Penicillin, Streptomycine, Erythomycine, and Kanamycin
J. Clin. Invest. , 38 1509-1519, (1959)

9. CALVIN MD. KUNIN , MD.
A guide to use antibiotics in patients with renal disease.
Ann. Inter. Med, 67, n° I, (1967)

10. TON THAT, H. MONNIER, J. BOURSE, R.
Effet de l'hémodialyse sur le taux plasmatique d'un dérivé de la Céphalosporine C chez l'insuffisant rénal.
Excerpta Medica p.435, (1967)

11. WILLIAMS, BT. DAWSON, E.
The effect of haemodialysis on antibiotic serum levels in renal failure.
Excerpta Medica, Vol V, pp 158-163, (1968)

12. ALLINTON, AL. LAWSON, DH.
Antibiotic therapy on regular dialysis treatment.
Excerpta Medica, pp.153-156, (1968).

13. BENNET, W.M. SINGER, I :
A pratical guide to drug usage in adult patients with impaired renal function.
JAMA, 214 , n° 8, pp. 1468-1475. (1970)

14. TRAEGER, J.
Etudes de la Céphalexine, influence des infections bactériennes au cours de l'insuffisance rénale traitée ou non par hémodialyse.
Entretiens de Bichat, Thérapeutique, pp. 154-158 (1971)

15. CURTIS,JR , Mc DONALD, SJ.
Parenteral administration of Gentamycin in renal failure patients, undergoing intermittent hemodialysis.
Brit.Med.J. 537, 2, (1972).

16. CHAN, RA. BENNER J.
Gentamycin therapy in renal failure. A normogram for dosage.
ANN of inter Med, 75, pp 773-778, (1972)

17. KLEINKNECHT, D. JUNGERS, P.
Accident rénal aigu au cours d'un traitement par la Gentamycine et la Céphalotine.
Nouvelle Presse med, 2, n° I, pp 25-27, (1973)

18. FABRE, J.
Comment prescrire les médicaments en présence de fonctions rénales déficientes.
Schweiz, med Wschr, 102, pp 251-256 , (1972)

19. HOBBY, ED. HIRSCH, J.
The influence of drugs upon the anticoagulant activity of heparin.
C M A Journal, I06, (1972)

20. HUMBERT, G. MALAUDAIN, H. ACAR, J. FILASTRE, JP.
La demi-vie d'une nouvelle Céphalosporine.
Nouvelle Presse Med., I, n° 21, p. 1438 , (1972)

21. CHARBONNIER, B. BRETEAU,, M. BAGROS.
Modifications de la posologie des médicaments dans l'insuffisance rénale.
Immex, pp. 219-228, (1972)

22. ABOULKER, P. LASSNER, J.
La chirurgie urologique des infectés urinaires et des insuffisants rénaux.
Nouvelle Presse Med., 2, n° I, pp.I9-23, (1973)

23. TANCREDE, ACAR, JF.
Traitement antibiotique des infections bactériennes au cours de l'insuffisance rénale.
Rev. Prat, 22, 15, (1972)

24. GOMBOS, E.A., KATZ, S. FEDORKO, J. ALLNOCH, H.
Dialysis properties of never antimiciolival agents.
Anti-agents and chemotherapy, 1 - p. 373-376.

25. RICHET.G, FABRE. J, FREUDENREICH.J et PODEVIN R.
La tolérance médicamenteuse au cours de l'insuffisance rénale.
J. Uro et de Nephro. 72, N° 4-5 I966

26. BOXER, G.E.
Streptomycin : clearance and biuding proteines
Arch. Inter.Med. 1946, 97-99.

ANTIBIOTIQUES - DIALYSE PERITONEALE.

27. GRUEDY, J.
The effects of peritoneal dialysis on the physiological disposition of oxacillin, ampicillin and tetracycline.
Canad. Med. Ass.J, 94, n° 6. (1966).

28. GREENBERG, P. SANFORD, J.
Removal and absorption of antibiotics in patients with renal failure undergoing peritoneal dialysis.
Ann. Inter. Med. 66 n° 3. (1967)

29. BULGER, RJ. BENNET, JV.
Intraperitoneal administration of antibiotics in patients with renal failure.
JAMA 94, n° 11, pp 1.198-1202. (1965).

30. BUCK, AC. COHEN, SL.
Absorption of antibiotics during peritoneal dialysis in patients with renal failure.
J. Clin. Path, 21, 88, (1968)

31. VACHON, F. WITCHITZ. MARSAC et VIC DUPONT, V.
Dialyse péritonéale et antibiothérapie.
Sem. Hôp. Paris, 46, n° 40, 2529-2533, (1970).

ANTIBIOTIQUES-INTOXICATIONS - HEMODIALYSES

32. WHYTE, HM.
Streptomycin poisoning in renal failure.
Br. Med.J.I., pp 752-754, (1959)

33. OERGENSEN, J.E., WIETH, J.
Haemodialysis in the treatement or acute poisoning
Lancet, ii, pp.81-84 (1967)

34. WARENBOURG, H. NICQUET, G.
Anurie par absorption de doses massives d'Isoniazide, épuration extra-rénale, guérison.
Lille Médical, tome 4 n° 9, (1964)

35. HAGSTAM, KE. LINDHOLM,T.
Treatment of exogeneous poisoning with special regard to the need for artificial kydney.
Act.Med.Scand, 175, n° 4, (1964)

36. BISMUTH C., FREJAVILLE, JP.
Indications de l'épuration extra-rénale en toxicologie.
Ann.Med.Inter 121, n° 12, pp I065-1072 (1970)

ISONIAZIDE

37. YOUATT, J. THAM, SH.
An enzyme system of Mycobacterium Tuberculosis that reacts specificaly with Isoniazid.
Amer. Rev.Resp. Dis. 100, pp 25-37. (1969).

38 VIVIEN, JN. THIBIER, R. LEPEUPLE, A.
Précision de la mesure pratique du taux sérique d'INH actif par la méthode microbiologique de diffusion verticale.
Amer. Rev. Resp. Dis. n° 6, p. 923. (21968)

39. VIVIEN, JN. THIBIER, R. LEPEUPLE, A. CANETTI, G. GROSSET .J.
Le dosage systématique de l'Isoniazide actif dans le sérum sanguin.
Rev. Tuberc. et Pneumo. 27, n° 11, pp 1103-18. (1963)

40. JENNE, JW.
Studies of human patterns of Isoniazid metabolism using IV fall of technique with a chemical method
amer. Rev. Resp. Dis. 81, n°1, pp.1-8. (1960)

41. CANETTI, H. KACZMERZAK, A. LE LIRZIN, M.
Classement des drogues antituberculeuses selon les taux sanguins chez l'homme
Rev Tuber. et Pneumo. 35, pp 5 - 38. (1971)

42. VIVIEN , JN. GROSSET, J.
Le taux d'Isoniazide actif dans le sérum sanguin.
Progr. Explor. Tuberc. 11, pp. 45-121. (1961)

43. VIVIEN, JN. THIBIER, R. LEPEUPLE, A.
Les concentrations sériques bactériologiquement actives fournies par l'utilisation conjointe d'Isoniazid et de PAS.
Rev. Tuber. et Pneumo. 29, pp 250-257. (1965)

44. VIVIEN, JN. THIBIER, R., LEPEUPLE, A.
Recent studies on Isoniazid.
Adv. Tuber. Rest. I8, pp. 148-230. (1972)

45. VIVIEN, JN.
La pharmacocinétique de l'Isoniazid dans la race blanche.
A paraître en 1973.

46. BERNSTEIN. LOTT. STEINBERG.
Chemotherapy of experimental tuberculosis.
Amer. Rev. Tuber. 65, pp. 357-362 (1962)

47. JENNE, JW. FRANK, M.
A study of the renal clearances metabolic inactivation rates and fall of interaction of Isoniazid and PAS in man.
Amer. Rev. Resp. Dis. 84, nº 3, pp. 371-377.(1961)

48. DURR, F. MAHL, UP.
Extrakorporeal Hemodialyse bei akuter Isoniazid Vergiftung
Dtsch. Med. Wschr. nº 26, pp. 1174-1176. (1965)

49. GLOGNER, P. VOGT, O.
Dialyse bei Vergiftung mit Isoniazid.
Dtsch. Med. Wschr. nº32, pp. 1307-1309. (1971)

50. SCHREINER, E.
Dialysis of poisons and drugs.
ASAIO, 25, p. 554. (1970)

RIFAMPICINE

51. DELAUDE, A. MONNIER, J. ALBARE, JL. BOURSE, R.
La Rifampicine dans le traitement de la tuberculose
Rev. Tuberc. et Pneumol. 33bis, pp. 55-162 (1969).

52. LUCHESI, M.
Activité thérapeutique de la Rifampicine à l'égard de la tuberculose pulmonaire
Rev. Tuberc. et Pneumol. 33bis, pp. 163-172.(1969)

53. BEEUWKES, H. BUYTENDJK, HJ.
La Rifampicine dans le traitement des infections
Respiratoires Poumon et Coeur,
25, n° 5, pp. 507-520. (1969)

54. VEYSSIER, P. DOMART, A.
Aspects et problèmes actuels de l'infection staphylococcique.
Presse Med.79, n°4, pp.1975-1980 . (1971)

55. KONOPKA, ZOGONAS, HP. LEWIS, L.
Chemothéraputic activity of Rifampin against G (-)
bactéria. Anti. Micro Ag. and Chemotherapy (1968)

56. MAESEN, FPV, BUYTENDIJK .
Y a-t-il une place pour la Rifampicine dans le traitement des infections bactériennes broncho-pulmonaires
Poumon et Coeur, 26, n° 2, pp.193-197. (1970)

57. NETTER, FRANCHESCHINI, P. CHANIOT, S. PIAT, A.
Traitement local de 32 malades atteints d'herpès cutanéo-muqueux par la Rifampicine
Nouvelle Presse Med.36 (1972)

58. DETTLI,L.
The pharmacokinetics of Rimactane in patients with normal liver and kidney function.
Symp. Rimactane Basle Nov (1968)

59. CUCCI,G. NINNI, A. IODICE, F.
Quelques considérations sur la pharmacocinétique de la Rifampicine.
Acta. Tuberc. Pneumol. Belgica, 3, pp. 276-287, (1969)

60. VERBIST,L.
Rifampin blood levels in man.
Acta. Tuber et Pneumol. Belgica, 298, pp 288 ,(1969)

61. KEBERLE, H. SCHMID ,K. MEYER, HG.
The metabolic fate of Rimactane in the animal and in man
Symp on Rimactane, Basle 1 Nov. (1968)

62. FURESZ, S.
Discussion
Rev. Tuberc. Pneumol. 33bis, 112 (1969)

63. HUSSELS,H.
Comparison of Rifampicin serum concentrations in men, following drug administration before and after breakfeast.
Acta Tuberculosa Pneumolbelgica, n° 3-4, pp.270-275 (1969)

64. CANETTI, G. DJUROVIC, V. LE LIRZIN, M. THIBIER, R. LEPEUPLE,A.
Etude comparative de l'évolution des taux sanguins de Rifampicine par deux méthodes micriobologiques différentes.
Rev. Tuberc. et Pneumol. 34, n°I, pp 93-106, (1970)

65. OSCHKINAT and FLEMMING, J.
Serum levels after administration of Rifampicin
Respiration 38 Suppl, pp 28-39, (1971)

66. BOUAROUR, L.
Quelques aspects de la pharmacodynamie de la Rifampicine dans le traitement antituberculeux.
Thèse 1972 Alger.

67. RAUTLIN de la ROY, BEAUCHAN, G. PATTE, F.
Diminution du taux sérique de la Rifampicine par le phénobarbital.

68. TACQUET,A. DEVUDER, B., LELIEVRE,G. DUCHATELLE, P. WAMBERGUE,F.
The pharmacokinetics of Rifampicin in patients with impaired renal function, before and during haemodialysis (1970)

69. TETI, AL COSTA
Impiego della Rifampicina in nefropaticci sottopsi a dialyso extracorporea.
Symp. Rifampicine, Nov (1970)

70. SPRING,P.
The pharmacokinetics of Rimactane in patients with impaired liver andkidney function.
Symp, Rimactane, Basle (1968)

71. PECHERE, JCL, TANCREDE, C.
Evolution des concentrations sériques et urinaires de la Rifampicine au cours des traitements.
Path.et Bio., 17, n°3, pp.155-158, (1967)

72. ABBAMONTE, P. SCODITTI
Dosaggi e concentratiazioni della Rifampicina nel sangue, nelo Urine e nel liquor.
Riv.Pat.Clin.Tuber.,42, pp 319-328. (1969)

73. VELO, GP. VETTORI. G.
Ricerche sull'assorbimento orale e sulla eliminazione urinaria della Rifampicina.
Gaz. Inter.di Medi Chir. 73, n° 33bis, pp 2799-2803, (1968)

74. GERMINALE, T. NORAMARCO, E.
L'uso della Rifampicina in urologia
Archivio E. Maragliano Poto Clin 25,5, pp.423-426 , (1969)

75. REUBI, F. SACKMAN. LUWNECKE, L.P.
La clearence rénale de la Rifampicine
J. Uro. Nephro, 76, pp. 829-833, (1970)

76. PLACE, VA. THOMAS, JP.
Clinical pharmacology of Ethambutol
Amer. Rev. Resp.Dis. 87, 901, (1963)

77. CITRON, KM.
Ethambutol : Areview with special reference to ocular toxicity
Tubercle Supplement (1969)

78. VERBIST A., GYSSELEN, J., COSEMANS
Rifampin and Ethambutol in the reteatement of advanced pulmonary tuberculosis.
Amer. Rev. Resp. Dis 98, 933, (1968)

79. DUME, TH. WAGNER Gl, WETZELS E.
Zur pharmacokinetic von Ethambutol bei gesunden und patienten mit terminaler Niereninsuffiziens.
Stsche med Wschr 96, n° 36, pp.1430-1434, (1971)

80. DUME, TH. WAGNER, CL. WETZELS, E.
Blutspiegel und elimination von Ethambutol dihydrochlorid bei terminaler Nierenin insuffisienz und bei Hamodialyse
Verh Detsch Ges med 77, (1972)

81. STRAUSS and ERHARDT
Ethambutol absorption, excretion and dosage in patients with renal tuberculosis
Chemotherapy 15, 148-157, (1970)

82. CAPIELLO, VP, LAYTON, WM.
A one year of the toxicity of Ethambutol in dogs
Toxicology and Pharmacology 7, 844-849 , (1965)

83. BRUSKSEN, EG.
Ophtalmological side effects of Ethambutol ,
Scand.J. rep. Dis.50, sup.69, 55-58, (1969)

TOLERANCE DU TRAITEMENT

84. GUIBOUT, P.
Incidents et accidents thérapeutiques des médicaments antituberculeux
Rev. de Med.n° 4 (1972)

85. DECROIX, G. PUGET, J.Cl.
Effets collatéraux systémiques des traitements antituberculeux.

86. RICHET, R.J. FABRE, J. de FREUNENRICH, PODEVIN, R.
La tolérance médicamenteuse au cours de l'insuffisance rénale.
J. Uro et Nephro., 4-5. (1966)

87. REVILLARD, J.P. TOURAINE, J L. BROCHIER? J. TRAEGER, J. MANUEL A.M. FRIES, D.
L'immunité cellulaire chez l'urémique.
Actualité néphrologiques, pp. 287-311. (1970)

88. SORS, Ch. SARRAZIN, A. HOMBERT, J.C.
Accidents hémolytiques récidivants d'origine immuno allergique au cours du traitement intermittent par la Rifampicine.
Rev. Tuberc. et Pneumol. 36, n° 3, pp.405-416 (1972)

89.KLUYSKENS
Recherches expérimentales de toxicité otovestibulaire des Rifamycines.
Acta tuberculose et Pneumologica Belgica,
3, pp 323-326, (1969)

90. FELGENHAUER, F. LAGLER, F.
Experimental animal investigations with Rifampicine on the question of its vestibular influence
Antibiotica et Chemotherapia Basel Karger, 16 pp 361-368 (1969)

91. SMITH,J. TYRELL, WF. GOW, A. ALLAN, W.
Hepatotoxicity in Rifampin Isoniazid treated patients related to their rate of Isoniazid inactivation.
Chest, I, n° 6, pp 587-588. (1972)

92. SCHARER, MD. SMITH, JP.
Serum transaminases Elevations and other hepatic abnormal ities in patients receveing Isoniazid.
Ann. Inter Med, pp. 1113,(1969.)

93. ASSEM, ESK. DOPING, N. NICHOLSON, H. WADE, JR.
Liver damage and Isoniazid allergy.
Clin. Exp Immunol, 5,4 p. 439, (1969)

94. MORERE,P. STAIN, JP. BOUREREILLE, J. et NOUVET, G.
Ictère et cytolyse chez des malades recevant à la fois Rifampicine et Isoniazide.
Rev. Tuber et Pneumol., 34, n°8, pp IIIO-III9, (1970)

95. HUGUES, FG. MARCHE, Cet MARCHE, J.
Effets hépato biliaires de l'association Rifampicine Izoniazide, Etude histologique chez le rat.
Thérapie, 35, 899-906, (1969)

96. MARCHE, J. HUGUES, FC, GRAISELY, B. MARCHE, C.
Hépatites ictérigènes au cours des traitements associant INH et Rifampicine
Rev. Tuberc.Pneumol , 35, n° I, pp 55-76, (1971).

97. CONSTANS, P. MORIN, Y. SAINT-PAUL M. BONNAUD, G. GOURY et BARIETY
L'association Rifampicine Isoniazide
Rev. Tuberc. et Pneumol. (Symposium Rifadine)

98. KOCHMAN, S. BUREAU, G. DUBOIS, JM.
A propos de 5 cas d'ictères à la Rifampicine.
Presse médicale, 79, n° I2 (1971)

99. BALEA, T. MARCHE,C. MARCHE, J.
Effets hépato biliaires de l'association Rifamicine Isoniazide.
Thérapie, 25, 125-130, (1970)

100. LESKI, M. GRIVAUX C., COUROUCE PAUTY,A.
L'antigène Australia dans une unité d'hémodialyse périodique et de transplantation rénale.
Presse Méd. ,9, pp 391-394, (1971)

101. CHEVREL, B.
Rifampicine et foie
Presse Med., 79, n° 43, pp 1911-1912. (1971)

102. CAPELLE, PH. DHUMEAUX, MORA. M. FELDMAN
Effect of Rifampicine on liver function in man.
R. Gut, 13, 366-371, (1972)

103. LESOBRE, R. RUFFINO, P. TEYSSIER, L. ACHARD, F, BREDFORD, G.
Ictères au cours des traitements par la Rifampicine.
Rev. Tuber Pneumpl., 33, 393-403, (1969)

I04. KLEINKNECHT D., HOMBERT J.C., DECROIX,G.
Acute Renal gaoline after Rifampicine
Lancet, Juin 1972.

105. RIESS W.
The optimum dosaga sehedule par Rimactane
Symposium ou Rimactam
Basle : I° Nov.1968.

I06. GUILLERMAND J.
Interférences hépatiques de la Rifampicine
Rev. Prot.XV n° II, p. 2415.

-:-

TABLE DES MATIERES

Pages

I. INTRODUCTION 7

II. HISTORIQUE 9

A. Quelques dates permettant de situer le problème. 10
B. Les antibiotiques. 11
- Utilisation des antibiotiques chez l'insuffisant rénal puis au cours d'une hémodialyse. 11
- Utilisation des antibiotiques au cours de la dialyse péritonéale. 16
- Hémodialyse et intoxications par les antibiotiques. 17
- Utilisation d'antibiotiques antituberculeux chez l'insuffisant rénal soumis à l'hémodialyse
- Tableaux récapitulatifs : 20

Streptomycine
Cyclosérine, PAS, Ethionamide.
Kanamycine.
Rifampicine
Isoniazide
Ethambutol.

III. MATERIEL ET METHODES 26

A. La clientèle 27
B. Les antibiotiques utilisés 27
C. Technique de dosage 30
D. Technique d'étude métabolique 32
E. Les paramètres de la dialyse 36
F. Technique des prélèvements. 37

IV. LES OBSERVATIONS 38

A. Madame Jean.J... cas I 39
B. Melle Lylia B.. cas II 46
C. Mr. RE... " III 52
D. Mr. BOU... " IV 53
E. Mr. ABD... " V

V. ETUDES METABOLIQUES 55

IZONIAZIDE 56

A. Généralités 57
- mode d'action 57
- activité 57
- INH et Tuberculose 57

B. Metabolisme 57
- absorption 57
- diffusion 58
- transformation, élimination. 58

C. Concentrations sériques 60

D. Critère pratique d'activité. 60

I. NOS RESULTATS 61

A. Mme Jean. J... cas I 61
- les jours sans dialyse 61
le pic sérique 61
la concentration à la 3°heure 61
la demi-vie plasmatique 62
le coefficient d'inactivation 62
- les jours de dialyse 62
le pic sérique 62
la demi-vie 62
le coefficient d'inactivation 62

- Influence de l'hémodialyse. 63

B. Melle Lylia B... Cas II 68
- Les jours sans dialyse 68
- les jours de dialyse 68
- Incidence de l'hémodialyse 69

C.Mr. J.Cl. RE... Cas III 74

II. DISCUSSION 77

A. L'absorption 77

B. Les concentrations sériques. 77
- Relation dose, concentration 77
- demi-vie 79
- Coefficient d'inactivation 81
- Incidence de l'hémodialyse 82

III. CONCLUSION 85
Intérêt pratique 85

RIFAMPICINE 86

GENERALITES 87

I. NOS RESULTATS 97
A. Mme Jean.J... 97
Jour sans dialyse 97
Jour de dialyse 98
Incidence de l'hémodialyse 99

B. Melle Lylia BOU... cas II 103

C. Mr. BOU... Cas IV 106

D. Mr M. ABD... Cas V 112

II. DISCUSSION 117

A. Les concentrations sériques 117
B. Incidence de la dialyse 120
C. Conclusion 120
Intérêt pratique 121

ETHAMBUTOL 122

GENERALITES 123

I. NOS RESULTATS 126

Les jours de dialyse 126
les jours sans dialyse 127

VI. TOLERANCE DU TRAITEMENT 131
a - les complications oculaires 133
b - les complications neurologiques 133
c - les complications hépatiques 134

VII. CONCLUSIONS 145

VIII. CONCLUSION. 152

BIBLIOGRAPHIE 155

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !